Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES ENERGIESTOFFWECHSELS DURCH KALIUM-MAGNESIUM-ASPARTAT WÄHREND ALLGEMEIN-NARKOSE BEI HERNIOTOMIE.

EIN BEITRAG ZUM LACTAT-, PYRUVAT- UND ADENOSINTRIPHOSPHATSTOFFWECHSEL.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinz Sannig
aus Reutlingen

1974

75 33

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0024

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES ENERGIESTOFFWECHSELS DURCH KALIUM-MAGNESIUM-ASPARTAT WÄHREND ALLGEMEIN-NARKOSE BEI HERNIOTOMIE.

EIN BEITRAG ZUM LACTAT-, PYRUVAT- UND ADENOSINTRIPHOSPHATSTOFFWECHSEL.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinz Sannig
aus Reutlingen

1974

Dekan	:	Professor Dr. U. Feine
1. Berichterstatter	:	Professor Dr. Chr. Stolz
		(Professor Dr. R. Schorer)
2. Berichterstatter	:	Professor Dr. W. Heller

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	3
Kalium-Magnesium-Aspartat	5
Stoffwechsel und Funktion von Kalium	6
Stoffwechsel und Funktion von Magnesium	9
Stoffwechsel und Funktion der Spurenelemente	13
Stoffwechsel und Funktion der Asparaginsäure	15
Kurzer Abriss über die Biochemie der Chelate	16
Erkenntnisse und Theorien zum Wirkungsmechanismus des Kalium-Magnesium-Aspartat	19
Grundlegendes zu Biochemie und Klinik von Adenosintriphosphat,Lactat,Pyruvat und Malatdehydrogenase	23
Kurzer Abriss über Halothane	33
Methodik und Material der Patientenuntersuchungen	35
Ergebnisse	39
Methodik und Material der in vitro Versuche mit Human-Citrat-Blut	44
Ergebnisse	47
Diskussion	50
Zusammenfassung	60
tabellarischer Anhang	62
Literaturverzeichnis	69

Einleitung

Eine Vorraussetzung für das Leben ist die ständige Arbeit des Gesamtorganismus zur Aufrechterhaltung seiner Funktionen.Jede Zelle,jedes Organ,jeder Organismus ist in einem ständigen Auf-,Um- und Abbau begriffen,um seinen Aufgaben gerecht zu werden.Der ganze Körper steht in einem Fliessgleichgewicht,zu dessen Erhaltung immer neue Energie und Rohstoffe bereitgestellt werden müssen.Dieses komplizierte System von Aufnahme, Verwertung und Ausscheidung kann den physiologischen Umständen weitgehend angepasst werden,wird aber an irgend einem Punkt das Gleichgewicht gestört,so erleidet der Organismus Schaden und stirbt.

Eine Sonderstellung nimmt dabei der Elektrolyt- und Wasserhaushalt ein,der durch ein kompliziertes System von vegetativen und hormonalen Regelmechanismen gesteuert wird.Aus der Vielzahl der Funktionen,die den Elektrolyten zukommt,sei hier nur an die elektrischen Erregungsvorgänge an den Zellmembranen erinnert.Schon geringe endo- oder exogene Störungen können hier schwere Fehlfunktionen hervorrufen.Deshalb ist man vor allem in der Intensivbetreuung von Schwerkranken darauf bedacht,den Wasser-und Elektrolythaushalt den physiologischen Werten anzugleichen.

Empirische Vergleichsmessungen in der operativen Intensivmedizin haben ergeben,dass es von Vorteil ist,die Kaliumsubstitution z.B. nicht nur mit reinen Elektrolytlösungen,sondern mit Kalium-Magnesium-Aspartat durchzuführen.Darum ist man seit einigen Jahren dazu übergegangen,einen Grossteil der Elektrolyte als Chelat der Asparaginsäure zu verabreichen,besonders bei Störungen der Regulationsmechanismen des Energiestoffwechsels und von intrazellulären Elektrolytentgleisungen.

Der genaue Wirkungsmechanismus der Aspartate ist noch nicht vollständig aufgeklärt.Da aber eine enge Verknüpfung zwischen Jonenmilieu und Energiehaushalt besteht,soll die vorliegende Arbeit Näheres über die Einflussnahme des Kalium-Magnesium-Aspartat auf den energiegewinnenden Stoffwechsel aufzeigen.

Um die Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus mit reproduzierbaren Werten belegen zu können,müssen die zu untersuchenden Patienten stoffwechselgesund sein, was bei Kranken mit bestehender Hernia inguinalis gegeben erscheint.Das Krankengut,bei dem eine Herniotomie vorgenommen wird,wird in zwei Gruppen geteilt, wobei die eine Kalium-Magnesium-Aspartat nur intraoperativ,die andere nur postoperativ infundiert bekommt.Der einzige Unterschied in der Behandlung der beiden Gruppen besteht also in der zeitlich unterschiedlichen Kalium-Magnesium-Aspartatzufuhr,so dass Veränderungen,die sich im Stoffwechselverhalten ergeben,auf diesen Umstand zurückzuführen sind.Um eine Aussage über das Verhalten der biochemischen Zellaktivität unter Kalium-Magnesium-Aspartat machen zu können,wird Adenosintriphosphat (ATP) im Vollblut bestimmt.Zur Ueberwachung der Stoffwechsellage (aerob--anaerob) und zum Ausschluss variierender Narkoseeinflüsse erfolgt die Bestimmung von Lactat,Pyruvat,sowie die Durchführung von Blutgasanalysen.
Um einen besseren Einblick in die Funktion des Kalium-Magnesium-Aspartat an und in der Zelle zu erhalten, werden zusätzlich in-vitro Versuche mit durch Natriumcitrat ungerinnbar gemachtem Humanblut durchgeführt, wobei störende und steuernde Einflüsse von Stoffwechselmetaboliten und Hormonen des Körpers weitgehend vermieden werden.Bestimmt werden dabei Adenosintriphosphat und Lactat im Vollblut und Malatdehydrogenase (MDH) im Serum.

Kalium-Magnesium-Aspartat

Das Kalium-Magnesium-Aspartat,das im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung gelangt,wird als anwendungsfertige Infusionslösung mit Namen INZOLEN^{R} verabreicht.

In 500ml INZOLEN^{R}-Infusion sind enthalten:

4,500g	Kalium-DL-asparaginat	=24,97mval K
4,500g	Magnesium-DL- "	=24,94mval Mg
0,020g	Kupfer-DL- "	= 0,12mval Cu
0,012g	Zink-DL- "	= 0,07mval Zn
0,008g	Mangan-DL- "	= 0,04mval Mn
0,008g	Kobalt-DL- "	= 0,04mval Co
1,500g	Natriumchlorid	=25,60mval Na
25,000g	Sorbit	
0,500g	Pantothenylalkohol	

Bevor die biochemische Wirkung des Kalium-Magnesium-Aspartat und seine Theorien besprochen werden,soll zunächst ein kleiner Abriss der Physiologie und Pathophysiologie der Einzelkomponenten des INZOLEN^{R} gegeben werden.

An erster Stelle stehen dabei die Metallionen und die Asparaginsäure,die im Stoffwechsel an vielen Punkten anzutreffen sind und eine Vielzahl verschiedener Funktionen zu erfüllen haben.

INZOLEN^{R} - Hersteller Dr.Franz Köhler Chemie

Stoffwechsel und Funktion von Kalium (K)

Der erwachsene Mensch verfügt über einen Kaliumbestand von ca. 150g (ca. 3700mval);der grösste Teil dieses Kaliums (98%) liegt intrazellulär und nur etwa 65mval (2%) sind im Extrazellulärraum enthalten,so dass ein Konzentrationsgefälle von 100-150mval/l intrazellulär zu 3,6-5,4mval/l extrazellulär besteht (Buddecke,E. 1970).Aus der normalen Nahrung werden im Ileum täglich 50-100mval resorbiert.Dieselbe Menge wird wieder ausgeschieden,und zwar zu 1% im Schweiss,7% im Stuhl und 92% durch die Nieren durch Sekretion in den distalen Tubuli,nachdem das filtrierte Kalium in den proximalen Tubuli reabsorbiert wird (Bock,H.E. 1972).Die Sekretion im distalen Tubulus geht im Austausch gegen Natrium aus dem Tubuluslumen und in Konkurrenz mit der H^+-Ionenausscheidung,woraus sich ergibt,dass bei erhöhter Na^+ Rückresorbtion oder bei einer Alkalose mit vermehrter H^+ Retention mit einem erhöhten Verlust an K^+ gerechnet werden muss.Die Steuerung der renalen Ausscheidung geschieht vorwiegend unter der Vermittlung von Aldosteron,einem Hormon der Nebennierenrinde,das die Natriumrückresorbtion und die Kaliumausscheidung fördert.

Die Funktionen des Kaliums sind vielfältig.Eine der wichtigsten ist seine Beteiligung an der elektrischen Reizbildung und Reizübertragung,da das elektrische Potential an den Membranen von Muskel- und Nervenzellen vor allem durch den Kaliumgradienten von intrazellulär zu extrazellulär bestimmt wird.Das durch diese Konzentrationsdifferenz entstehende Ruhepotential kann vereinfacht durch die Nernst'sche Formel ausgedrückt werden:

$$M_p = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{C_K \text{ innen}}{C_K \text{ aussen}} \qquad (80\text{-}85 \text{ mV})$$

(M_p= Membranpotential,R=Gaskonstante,T=absolute Temperatur,F= 1 Faraday (H.E.Bock 1972))

Wird nun dieses Ruhepotential erniedrigt,sei es durch ankommende elektrische Impulse oder durch geringfügige Permeabilitätsänderungen durch Transmittersubstanzen der neuromuskulären Erregungsübertragung,kommt es bei einer bestimmten Spannung zu einer schlagartigen Permeabilitätsänderung der Membran mit einem raschen Ausstrom von Kalium und Einstrom von Natrium in die Zelle. Die dabei auftretende Potentialänderung wird Aktionspotential genannt und dient der analogen Weiterleitung von Impulsen auf umgebende Strukturen.
Um aber erneut erregbar zu sein,muss die Zellmembran in ihren alten Zustand versetzt und das Ruhepotential wieder aufgebaut werden.Dies geschieht durch einen energieverbrauchenden Prozess,durch den die K^+-Jonen in die Zelle,und die Na^+-Jonen aus der Zelle aktiv heraus gepumpt werden.Dabei und auch bei Substanzerhaltenden Reaktionen in der Zelle kommt den K^+-Jonen als Katalysator eine aktivierende Rolle zu:

-Kalium,zusammen mit Magnesium,aktiviert die Membran-ATP-ase,wodurch für den Carrier-Mechanismus Energie bereitgestellt wird;
-Kalium katalysiert die Uebertragung von ATP-Phosphatradikalen bei der Bildung von Hexosediphosphaten;
-Kalium aktiviert die Dephosphorylierung der Phosphobrenztraubensäure unter Aufbau von einem ATP;
-Kalium aktiviert die Umwandlung von Pyruvat in Phosphoenolbrenztraubensäure,bei in grossem Rahmen ablaufender Gluconeogenese besteht also ein grosser Bedarf an Kalium;
-Kalium aktiviert die enzymatisch gesteuerte Protein-

synthese aus Aminosäuren,wobei es in festem Verhältnis gebunden wird: 3mval K^+ : 1g Stickstoff (= 6,25g Eiweiss).Umgekehrt wird bei kataboler Stoffwechsellage und bei Verarmung an Glycogen (diabetisches Koma) entsprechend Kalium aus der Zelle ausfliessen.

Die Kaliumkonzentration in der Zelle bestimmt weitgehend den intrazellulären osmotischen Druck.Die Kaliumkonzentration im Plasma ist im Vergleich zu derjenigen des Natriums gering.Für die osmotische Konzentration des Extrazellulärraums spielt sie daher kaum eine Rolle, wohl aber für die Höhe des Membranpotentiales.Schon geringe Konzentrationsänderungen extrazellulär ergeben beträchtliche Änderungen des Ruhepotentiales und damit Störungen der Erregbarkeit:die klinischen Erscheinungen und ihr Mechanismus lassen sich aus der Nernst'schen Formel zwanglos herleiten.

Beim Hypokaliämiesyndrom (Serumkalium unter 3,6mval/l) kommt es zu einer Zunahme des Ruhepotentials,d.h. die Reizschwelle wird erhöht und damit die muskuläre Erregbarkeit vermindert.Die Folgen sind Hypo-,Areflexie, Paresen,Paralysen,Schluckbeschwerden,Atorie im Magen-Darmkanal (Ileus),Tachykardie,Extrasystolie,Digitalisempfindlichkeit.Die zur Hypokaliämie führenden Ursachen können folgende sein:

-mangelhafte Zufuhr bei Dauerinfusionen und Nahrungskarenz;
-erhöhte Verluste:
intestinal:Laxantien,Diarrhoen,Erbrechen,Ileus, Drainagen,
renal:primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus, Cushingsyndrom,Corticoidgaben,tubuläre Nierenschädigungen,Diuretika usw.,
-Kaliumverschiebungen in die Zelle nach Koma diabeticum und Rekonvaleszenz nach Operationen.

Das seltenere Hyperkaliämiesyndrom dagegen entsteht durch:

-übermässige und zu rasche Zufuhr von Kalium in Dauerinfusionen;
-mangelhafte renale Ausscheidung:Morbus Addison, Oligurie,Anurie,Langzeitbehandlung mit Spironolacton;
-Kaliumverschiebungen aus der Zelle bei Glycogen-und Proteinabbau (Hämolyse,Schock,Crush-Syndrom,Leberatrophie,Operationen).

Die Folge eines Anstieges des Serumkaliums auf über 5,4mval/l ist die Abnahme des Ruhepotentials,d.h. eine Erniedrigung der Reizschwelle und Erhöhung der muskulären Erregbarkeit,also Konvulsionen,Lähmungen im Depolarisationsstadium,Bradykardie,Blockbildung.Der Tod tritt mit oder ohne Uebergang in Kammerflimmern durch systolischen Herzstillstand bei einem Serumkalium von über 7,Omval/l ein.

Stoffwechsel und Funktion von Magnesium (Mg)

Der Gesamtgehalt des menschlichen Körpers an Magnesium beträgt etwa 25g (2100mval),davon sind nur 1/5 frei austauschbar.50% sind im Knochensystem gebunden,45% liegen intrazellulär,Magnesium ist also neben Kalium das wichtigste intrazelluläre Kation.Der Rest verteilt sich auf den extrazellulären Raum und den sog. transzellulären Raum (Liquor,Magendarmsekrete,Galle,Speichel (H.E.Bock 1972)).Der Gehalt an Magnesium ist in den einzelnen Geweben unterschiedlich:im Serum besteht eine Magnesiumkonzentration von 1,8-2,Omval/l(E.Buddecke 1970),26mval/l im Skelettmuskel,4,7mval/l in den Erythrocyten,20mval/l in den Leber- und Herzmuskelzellen.Bei einem geschätzten Tagesbedarf von 24mval für den Erwachsenen werden aus der Nahrung etwa 20-40 mval Magnesium aufgenommen,das vor allem im Chlorophyll grüner Pflanzen enthalten ist.Die Ausscheidung

erfolgt zu 2/3 über den Stuhl und zu 1/3 durch den Urin,wobei der Magnesiumspiegel durch Regelung von Aufnahme und Ausscheidung konstant gehalten wird.Die Steuerung des Magnesiumstoffwechsels geschieht wahrscheinlich hormonell,ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.Es bestehen jedoch enge Zusammenhänge mit der Funktion von Kalium und Calcium,so dass es schwierig ist,bei Störungen im Magnesiumhaushalt aus den auftretenden klinischen Befunden auf die Funktion des Magnesiums zu schliessen,da in fast allen Fällen auch der Stoffwechsel von Kalium und Calcium gestört sind:

-bei Transmineralisationsvorgängen verhalten sich Kalium und Magnesium häufig gleichsinnig,d.h. im Falle eines Koma diabeticum z.B. verarmt die Zelle gleichermassen an Kalium wie an Magnesium,ebenso wird bei der erfolgreichen Korrektur dieser Stoffwechselentgleisung Kalium und Magnesium gemeinsam wieder in die Zellen aufgenommen;
-bei erhöhtem Aldosteronspiegel und langer Zufuhr von Corticoiden oder adrenocorticotropen Hormonen werden Kalium und Magnesium vermehrt durch die Niere ausgeschieden;
-bei chronischer Niereninsuffizienz kann eine Hypocalciämie oder Hyperphosphatämie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus zu einer Steigerung der Osteoklastentätigkeit mit Magnesiumfreisetzun führen.

Eine wesentliche Bedeutung von Magnesium liegt in seiner Eigenschaft als Katalysator zahlreicher enzymatischer Vorgänge im Intrazellulärraum.Insbesondere sind Mg^{++}-Jonen an allen Reaktionen beteiligt,in denen Adenosintriphosphat umgesetzt wird,wobei es durch alle beteiligten Reaktionspartner komplex gebunden werden kann:

-Magnesium aktiviert die Kinasen,darunter z.B. die

Hexokinase,die Phosphofruktokinase,die Phosphoglyceratkinase und die Pyruvatkinase;
-Magnesium aktiviert die Membran-ATP-asen,die die Energie für den Carrier-Mechanismus der Kalium-Natrium-Pumpe der Zellmembranen helfen bereitstellen.
-Magnesium hemmt im Muskel die ATP-ase des Myosins,die von Calcium aktiviert wird,es fördert aber wie das Calcium die ATP-ase des Aktomyosins und ist somit auch am regelrechten Ablauf z.B. der Herzkontraktionen beteiligt.

Magnesium hat darüberhinaus einen Einfluss auf das Zentralnervensystem und die neuromuskuläre Erregbarkeit.Die Uebertragung eines Nervenimpulses an der motorischen Endplatte geschieht mit Hilfe des Ueberträgerstoffes Acetylcholin.Dabei besteht bei der Synthese durch die Cholinacetylase und bei der Freisetzung von Acetylcholin zwischen Calcium und Magnesium ein Antagonismus: überwiegt der Anteil des ionisierten Magnesiums,sei es im Falle einer Hypermagnesiämie oder durch Verminderung des Calciumgehaltes,so führt dies über eine Hemmung der Acetylcholinfreisetzung zum neuromuskulären Block.In einer Formel zusammengefasst besteht zwischen der neuromuskulären Erregbarkeit und den daran beteiligten Jonen folgender Zusammenhang:

$$N = \frac{(K^{+})\ (HCO_3^{-})\ (HPO_4^{--})}{(Ca^{++})\ (Mg^{++})\ (H^{+})}$$

Wobei eine Zunahme von "N" eine vermehrte neuromuskuläre Erregbarkeit bedeutet (R.Gross,P. Schölmerich 1973).

Bei einer Hypomagnesiämie,die häufig mit einer Hypocalciämie verbunden ist,treten klinisch folgende Symptome auf:Hyperreflexie,Tremor,athetoide und choreiforme Bewegungen,tetanische Zeichen,Tachykardie,

Hypertension und Adynamie.Es kommen dabei verschiedene Ursachen in Frage:

-verminderte Aufnahme durch Mangel- und Fehlernährung (Dystrophie,Kwashiorkor,chronischer Alkoholismus mit Delirium tremens);
-erhöhter Magnesiumverlust durch den Magen-Darm-Kanal (häufiges Erbrechen,Durchfälle);
-gesteigerte renale Magnesiumexkretion (primärer Hyperaldosteronismus,Langzeitbehandlung mit adrenocorticotropem Hormon oder Corticoiden,primärem Hyperparathyreoidismus,Diabetes insipidus,diuretische Therapie,polyurisches Stadium des akuten Nierenversagens.

Die Ursachen für eine Hypermagnesiämie können folgende sein:

-eine iatrogene übermässige Zufuhr an Magnesium;
-Jonenverschiebungen aus dem intra- in den extrazellulären Raum z.B. im Koma diabeticum;
-verminderte Ausscheidung im anurischen Stadium des akuten Nierenversagens und im Ablauf einer chronischen Niereninsuffizienz.

In den beiden letzten Fällen (Transmineralisation und renale Exkretionsstörung) besteht gleichzeitig eine Vermehrung des Serumkaliums,so dass die klinischen Symptome (Somnolenz,Koma,periphere Paresen) nicht immer mit Sicherheit durch die Magnesiumintoxikation zu erklären sind.

Wie aus Tierexperimenten bekannt ist,lassen sich ähnliche ,narkoseartige Zustände mit Lähmung der quergestreiften Muskulatur und Hemmung aller Funktionen des Zentralnervensystems auch allein mit Hilfe grosser Mengen an zugeführtem Magnesium erreichen.

Stoffwechsel und Funktion der Spurenelemente

Kupfer (Cu)

Kupfer ist ein biochemisch aktives und essentielles Metall,da es eine Schlüsselstellung bei verschiedenen Redoxsystemen einnimmt.Der Gesamtbestand des Menschen beträgt 0,1-0,15g bei einem täglichen Bedarf von etwa 2,5mg (E.Buddecke 1970).

Die Funktionen von Kupfer sind nur zum Teil bekannt. Es ist Bestandteil des Hämocyanins,Hepatocupreins, Erythrocupreins,Cerebrocupreins und des Ceruloplasmins. Seine hohe Konzentration in den Mitochondrien deutet darauf hin,dass es Bestandteil verschiedener Enzymsysteme oder für ihre Aktivität notwendig ist.Die wichtigsten Enzyme,an denen Kupfer beteiligt ist,ist die Cytochrom-C-oxydase,die in das Redoxsystem der Atmungskette eingeschaltet ist und damit der Energiegewinnung dient,die Ascorbinsäureoxydase,die Aminoxydase und die Laccase.Daneben hat Kupfer eine Stabilisierungsfunktion bei der Desoxyribonukleinsäure,bei Proteinen usw.

Kupfermangel führt u.a. zu Störungen der Funktion des Zentralnervensystems,zur Schwächung der Blutgefässwandung infolge der Erniedrigung des Elastingehaltes.

Zink (Zn)

Zink ist ein biochemisch aktives und essentielles Metall.Der Bestand beträgt etwa 4g bei einem Tagesbedarf von 0,2-1mg (E.Buddecke 1070).

Intrazellulär findet man es vor allem im Zellkern und in den Mitochondrien,was eine Beteiligung an enzymatischen Abläufen bedeutet.Verschiedene Enzyme werden durch Zink aktiviert,z.B. die Arginase im Harnstoffzyklus.Andere Enzyme enthalten Zink als festen Bestandteil und verlieren ihre Aktivität durch Verdrängung des

Metallions,so z.B. die Carboanhydrase,die Carboxypeptidase,die Glutamat-Dehydrogenase und die Lactat-Dehydrogenase.Aufgrund seiner hohen Konzentration in der Retina und in den Inselzellen des Pankreas wird eine Beteiligung am Sehvorgang und die Aktivierung des Insulins diskutiert.

Im Tierexperiment verursacht Zinkmangel Haarausfall und Parakeratosen.Beim Menschen ist der Serumzinkgehalt bei Leberzirrhose und Infektionen erniedrigt.

Mangan (Mn)

Etwa 8mg Mangan enthält der menschliche Körper.Es verteilt sich auf alle Organe.Innerhalb der Zelle findet es sich besonders in den Mitochondrien. Man findet besonders hohe Konzentrationen in den Nukleinsäuren und in den Ribosomen und vermutet eine stabilisierende Wirkung auf Makromoleküle.Neben der unspezifischen Beteiligung an verschiedenen Reaktionen,zeigt sich bei folgenden Enzymen eine stärkere Aktivierung als durch andere Metallionen:Isocitrase,Dehydrogenase und Pyruvatkinase.

Bei Manganmangel findet man folgende Symptome:biochemische und strukturelle Anomalien des Knochens, Ataxie,Sterilität,Anomalien des Lipidstoffwechsels oder Wachstumshemmung.Bei Ueberangebot an Mangan reagiert der Körper mit Krämpfen,schockähnlichen Symptomen und verminderter Peristaltik.

Cobalt (Co)

Cobalt kommt im Körper nur in ganz geringen Mengen vor. Die wichtigsten Verbindungen,die Cobalt enthalten,ist das Vitamin B12 (Cobalamin).Neben wenigen anderen Reaktionen ist es besonders an der Aktivierung der Arginase beteiligt.

Stoffwechsel und Funktion der Asparaginsäure

Als Monaminodicarbonsäure zählt die Asparaginsäure zu den sauren Aminosäuren.Da sie von jeder Zelle synthetisiert werden kann,gehört sie in die Gruppe der nicht essentiellen Aminosäuren.Wegen der zentralen Stellung im Intermediärstoffwechsel soll hier kurz auf den Metabolismus der Asparaginsäure eingegangen werden:

Die Asparaginsäure geht durch Transaminierung oder oxydative Desaminierung mit Hilfe von Pyridoxalphosphat in Oxalacetat über,das zusammen mit aktivierter Essigsäure (Acetyl-Coenzym A) zur Initialzündung des Citronensäurezyklus notwendig ist.

Aus dem Oxalacetat entsteht durch Phosphorylierung (Phosphoenolcarboxydase) und unter Abspaltung von CO_2 Phosphoenolpyruvat.Da das Phosphoenolpyruvat ein wichtiger Ausgangsstoff auf dem Wege zur Gluconeogenese ist,wird die Asparaginsäure zu den glucoplastischen Aminosäuren gerechnet.

Eine der wichtigsten Funktionen der Asparaginsäure ist ihre Beteiligung bei der Eliminierung von Ammoniak,das bei allen Desaminierungen anfällt.NH_4^+ reagiert mit CO_2 unter Verbrauch von zwei Molekülen Adenosintriphosphat zu Carbamylphosphat,welches sich im "Krebs-Henseleit-Zyklus" mit Ornithin zu Citrullin vereinigt.Dieses wird in zwei Schritten in Arginin überführt:nach Anlagern von Asparaginsäure bildet sich das Arginino-Succinat,aus dem nach Abspaltung von Fumarsäure Arginin wird.Die Fumarsäure kann dann weiter in den Citronensäurezyklus eingeschleusst werden.Das Arginin wird durch Arginase in Harnstoff,welcher ausgeschieden wird, und Ornithin gespalten,wodurch der Kreis wieder geschlossen ist.

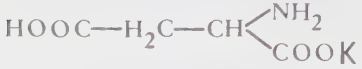
Ein anderer möglicher Weg des Carbamylphosphats ist

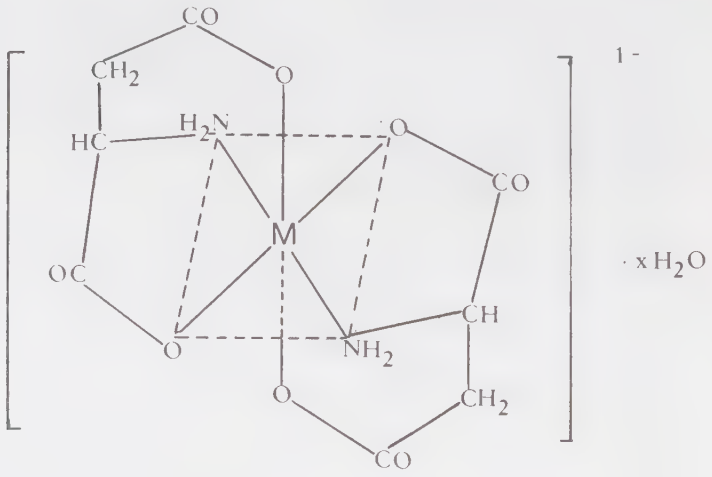
die Ringbildung mit der Asparaginsäure zur Orotsäure, einem Ausgangsprodukt bei der Pyrimidinnukleotid-synthese.

Kurzer Abriss über die Biochemie der Chelate

In der Kalium-Magnesium-Aspartat Infusionslösung liegt Kalium als Salz der Asparaginsäure und die anderen Metalle komplex gebunden als Chelat der Asparaginsäure vor.

Ihre Strukturformeln sehen folgendermassen aus:





worin " M " das Kation Magnesium,Kupfer,Cobalt,Zink oder Mangan bedeuten kann und " x " den Zahlenwert von 0 bis 5 einnimmt.

Chelone (=Liganden,Chelatbildner) sind Verbindungen,die direkt oder nach Verlust eines oder mehrerer Protonen mit einem geeigneten Metallion heterozyklische Ringe bilden.Die entstehenden Koordinationsverbindungen werden Metallchelate,oder kurz Chelate genannt.

Die Eigenschaften des Chelats werden von den äusseren Orbitalen sowohl des Zentralatoms,als auch des Chelons bestimmt.Die Elektronen des Chelons werden disloziert und die Ladungen verteilen sich,je nach der Natur des Metallions,auf alle Atome des Rings.Die Art der Bindung zwischen Kation und Liganden kann kovalent,ional oder gemischt sein.

Die Chelatbildung verwandelt das Molekül eines aliphatischen Chelons in einen metallhaltigen Heterozyklus von pseudoaromatischen Charakter.

Die Änderungen an der Elektronenkonfiguration führen dazu,dass z.B. die Eigenschaften des Metallions verändert,bzw. verdeckt werden können.Diejenigen Gruppen der Liganden,die mit dem Zentralatom den Ring bilden, sind für das Mass der Inaktivierung in biochemischer und physikochemischer Hinsicht verantwortlich.

Unter den Chelonen kann man beständige und unbeständige unterscheiden.Für die beständigen seien hier die Porphyrine,für die unbeständigen die Hydroxycarbonsäuren angeführt.

Durch chemischen bzw. biochemischen Abbau der Chelone, aber auch durch Austausch gegen schwächer bindende Liganden,können die gebildeten Chelate mit unterschiedlicher Geschwindigkeit zerstört und die Metallionen freigesetzt werden.Die lebende Zelle ist vielfach in der Lage,das Zentralion mittels eigenständiger Liganden zu binden und so aus dem Chelat zu befreien.Dabei ist nicht nur die Stabilitätskonstante des Komplexes entscheidend,sondern auch Konzentration und p_H-Wert.

Von Seiten der pharmakologischen Wirkung von zugeführten Chelaten muss man also in Erwägung ziehen,dass Metallchelate geeigneter Polarität,sei es durch das Ion oder das Chelon,leicht an oder durch eine Zellmembran gebracht werden können,wo unter Verwendung neuer Liganden das Metallion unter konstanter und gleichmässiger Freisetzung zur Wirkung kommen kann. (Bersin,Th. 1963)

Erkenntnisse und Theorien zum Wirkungsmechanismus des Kalium-Magnesium-Aspartat

Bei jeder Veränderung im Gleichgewicht eines Organismus muss es zwangsläufig zu Gegenregulationen oder gar zu Entgleisungen kommen.Eine Operation stellt in dieser Hinsicht eine besondere Ausnahmesituation dar:nicht nur durch den direkten operativen Eingriff kommt es zu einer lokalen Traumatisierung und Zerstörung eines bestimmten Gebietes,sondern durch die veränderte Ernährung in der Vor- und Nachbehandlung,durch die Medikamente,die Narkose und nicht zuletzt durch die psychische Belastung,befindet sich der Organismus in einer Stressituation mit allen ihren Folgen.Diese allgemeine Ueberlastung führt zu Fehlleistungen biochemischer und elektrophysiologischer Elementarprozesse,auch in ausserhalb des operierten Gebietes liegender Zellstrukturen.

Die Folgen sind pathologisch durchlässig gewordene Zellmembranen,die den Austritt von Enzymen und Biokatalysatoren,Kalium,Magnesium und Calcium in den Extrazellulärraum und das Einfliessen von Natrium in die Zellen nicht verhindern können.Derartig geschädigte Zellen sind nicht mehr in der Lage,ihren Aufgaben,sei es Aufbau von Proteinen oder Bereitstellung von energiereichen Substanzen,in vollem Umfang zu erfüllen und verzögern damit eine postoperative Erholung.

Seit man umfassendes Wissen über die Bedeutung der Metallionen sowohl im Stoffwechsel der Zelle und an den Vorgängen an den Zellmembranen,als auch über ihre Verteilung im intra- und extrazellulären Räumen gewonnen hat,ist man dazu übergegangen,solche Entgleisungen zu korrigieren.Man ist jetzt mehr und mehr in der Lage,sie vor ihrem Auftreten zu verhindern,zumin-

dest aber in überschaubarem Rahmen zu halten.Auf Grund der grossen Bedeutung von Kalium,Magnesium und der Spurenelemente im gesamten Funktionsablauf ist man schon frühzeitig dazu übergegangen,dem geschädigten Organismus diese Ionen in ausreichender Menge zuzuführen.Mit Infusionslösungen,die Kalium und Magnesium enthalten,versucht man die Verluste auszugleichen.Durch Zufuhr dieser Ionen,als Chlorid oder als Salz der Milchsäure,ist man sehr wohl in der Lage,die entsprechenden Mengen,die durch renale Ausscheidung oder über den Magendarmtrakt und durch Transpiration verloren gehen,annähernd zu ersetzen und im Normbereich liegende Serumwerte zu erhalten.Da aber gerade Kalium, Magnesium und Calcium zu über 95% intrazellulär lokalisiert sind,ist es lange Zeit unklar gewesen,in welchem Rahmen auf diese Art und Weise auch ein ausreichender intrazellulärer Ausgleich erzielt werden kann.Tatsächlich können Staib,J. und Kretzschmar,M. (1968) nachweisen,dass durch alleinige Gabe von Kalium- und Magnesiumchlorid die intrazellulären Konzentrationen nicht erhöht werden können.Kalium- und Magnesiumionen müssen aber rechtzeitig in die Zellen zurückgebracht werden.

Von der Vorstellung ausgehend,dass mit Hilfe von Insulin vermehrt Glucose in die Zelle aufgenommen wird und der Energieumsatz in der Zelle erhöht werden kann, um den aktiven Ionentransport durch die Zellmembranen anzukurbeln,verwendet Sodi-Pallares et al (1962) eine Lösung,die Kaliumchlorid,Glucose und Insulin enthält, zur Substitution.

Aus der Erkenntnis heraus,dass bestimmte glucoplastische Aminosäuren intrazellulär angereichert werden und dass sie anscheinend nur im chelatisierten Zustand die Zellmembran zu durchdringen vermögen,beginnt man die entsprechenden Ionen als Chelate der Asparaginsäure anzubieten.

In den ursprünglichen Basisuntersuchungen von Nieper, H.N. und Blumberger (1962) geht es allerdings weniger um die Frage der sinnvollen Elektrolytsubstitution, sondern darum,inwieweit und in welcher Zusammensetzung die Asparaginate in der Lage sind,den Energiegewinnungsprozess in der Zelle positiv zu beeinflussen.Dabei findet man die beste Wirkung mit einem 1:1 Gemisch von Kalium-Magnesium-Aspartat.

Der aktivierende Einfluss auf den Energiehaushalt zeigt sich in den Rattenschwimmversuchen von Laborit,H. et al (1958),bei denen diejenigen Ratten,die Kalium-Magnesium-Aspartat zugeführt bekommen,gegenüber der Kontrollgruppe eine wesentlich längere Schwimmzeit erzielen (fast 100%).Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Keul,J. (1970) bei seinen Untersuchungen am Menschen bei langdauernden Belastungen unter Kalium-Magnesium-Aspartat.

Obwohl nach Staib,J. und Kretzschmar,M. (1968),die den Elektrolytgehalt in verschiedenen Gewebearten der Ratte gemessen haben,keine oder nur,bei hohen Dosen von Kalium-Magnesium-Aspartat,kurzfristige Erhöhung des intrazellulären Gehalts an Kalium und Magnesium feststellbar sind,ist die positive Beeinflussung von Kalium-Magnesium-Aspartat auf die Zellfunktion unbestritten.Die Wirkung wird also in der Kombination von Kalium,Magnesium und der Asparaginsäure mit deren Stellung im intermediären Stoffwechsel liegen.Der Mechanismus ist noch unklar,es werden aber folgende Theorien diskutiert:
-Aktivierung des oxydativen Stoffwechsels
-passive Einschleussung der Ionen in die Zelle
-Hemmung der Depolarisation.

Für das passive Einschleussen der Ionen im Sinne einer Elektrolytschlepperwirkung des Kalium-Magnesium-Aspartats und einer Hemmung der Depolarisation sprechen die Versuche von Nakahara,M. et al (1964).Er findet am er-

regten Gastrocnemiusmuskel von Kaninchen,die mit Kalium-Magnesium-Aspartat behandelt werden,höhere Amplitudenwerte und höhere Konzentrationen an Adenosintriphosphat.Für die Radioaktivität der Mikrosomen- und Mitochondrienfraktion findet er gegenüber der Leergruppe keine gesicherten Unterschiede und verneint daher eine aktive Beteiligung von Kalium-Magnesium-Aspartat an der Energiegewinnung im Citronensäurezyklus und der Atmungskette.Vielmehr vermutet er eine Einsparung an Adenosintriphosphat bei der Repolarisation der Membran und eine Hemmung der Depolarisation und verbindet den ermüdungshemmenden Effekt vorwiegend mit der Eigenschaft der Chelate als Elektrolytschlepper.

Dagegen vertreten andere Forscher die Meinung,der Angriffspunkt von Kalium-Magnesium-Aspartat sei im Intermediärstoffwechsel zu suchen.Im Vordergrund steht hier speziell eine Stimmulierung der Energiegewinnung über den Citronensäurezyklus und eine Aktivierung der ATP-asen der Zellmembranen,die so bei einem vermehrten Angebot an Adenosintriphosphat leichter das Ionenverhältnis extra- zu intrazellulär aufrechterhalten können, was Grundvorraussetzung für ein effektives Arbeiten jeder Zelle ist.

Keul,J. (1970) findet bei seinen Dauerversuchen,dass die Versuchsgruppe,die Kalium-Magnesium-Aspartat erhält, bei mehr geleisteter Arbeit eine geringere Herzfrequenz hat.Die je Pulsschlag geleistete Arbeit legt bei ihnen um etwa 2,8% über der Kontrollgruppe ohne Kalium-Magnesium-Aspartat,was er als Leistungsverbesserung und günstigen ökonomisierenden Einfluss wertet.

Dudziak,R. et al (1970) finden am isolierten Rattenherzen,dass Kalium-Magnesium-Aspartat den Sauerstoffverbrauch erhöht und interpretieren dieses Ergebnis als Eingriff in den oxydativen Stoffwechsel.

Grundlegendes zu Biochemie und Klinik von Adenosintriphosphat, Lactat, Pyruvat und Malatdehydrogenase

Da zur Zeit im allgemeinen die Meinung besteht, dass das Kalium-Magnesium-Aspartat vorwiegend in den Stoffwechsel eingreift und hier besonders bei den energieliefernden Prozessen, soll an dieser Stelle noch kurz der Mechanismus der Energiegewinnung und Bereitstellung in der Zelle aufgezeigt werden.

Die beim Abbau der Nahrungsstoffe freiwerdende Energie kann nur dann nutzbar gemacht werden, wenn sie in die Energieform der chemischen Bindung übergeführt wird. Solche Energiekonserven stellen z.B. die Pyrophosphatbindungen der Nucleotidphosphate oder die Bindung von anorganischem Phosphor an ein Stoffwechselzwischenprodukt dar.

Adenosintriphosphat (ATP)

Die mengenmässig wichtigste Verbindung ist das Adenosintriphosphat. Seine Energie wird entweder verwendet, um andere Reaktionen überhaupt zu ermöglichen, oder um durch Uebertragung eines Phosphatradikals auf ein Stoffwechselzwischenprodukt dieses zu aktivieren.

Die Energie, die bei der Spaltung von Adenosintriphosphat in Adenosindiphosphat (ADP) und anorganischen Phosphor frei wird, beträgt 7kcal. Bei einem Bestand von 35g ATP im menschlichen Körper und bei einem täglich erforderlichen Umsatz von 3000kcal werden 170 Mol (= 85kg ATP) gebildet, das bedeutet, dass jedes Molekül ATP täglich bis zu 2400 mal umgesetzt wird.

Die Hydrolyse des ATP wird durch spezifische Enzyme, die ATP-asen, katalysiert. Als Beispiel für ATP verbrauchende Prozesse können hier nur die Vorgänge an den Zellmembranen zur Aufrechterhaltung des Ionenmilieus,

die Kontraktion in der Muskelzelle und die Aktivierung der Glucose als Glucose-6-phosphat erwähnt werden.

Neue Erkenntnisse in Klinik und Forschung rücken in letzter Zeit das ATP und seine pharmakologische Wirkung mehr in den Mittelpunkt des Interesse.

Dennemann,H. (1961) gibt den Normalgehalt von ATP im Vollblut mit 19-32mg% an.Unter physiologischen Bedingungen lässt sich im Plasma kein ATP nachweisen, denn das im Vollblut gefundene ATP ist in den zellulären Elementen lokalisiert.Dabei lassen die Untersuchungen von Hockerts,Th. und Lamprecht,W. (1957) den Schluss zu,dass von der Leber ATP an das Blut abgegeben wird,aus welchem es von anderen Organen,so z.B. vom Herz,wieder aufgenommen wird.Als Pharmakon dem Körper zugeführtes ATP oder Adenosinmonophosphat (AMP) wirkt nach verschiedenen Untersuchungen gefässerweiternd.So zeigt sich eine vasodilatatorische Wirkung auf die Hirngefässe des Menschen (Gottstein,U. und Niedermayer, W. 1958).Man findet bei Kreislaufanalysen am wachen Hund nach intravenöser Verabreichung von ATP und AMP eine deutliche Verminderung des peripheren Gesamtwiderstands und eine Vermehrung des Herzminutenvolumens. Fleisch,A. und Domenjoz,R. (1940) finden bei intraarterieller Injektion eine Zunahme der Durchblutung der Muskulatur des Hundes.Ähnliches lässt sich auch bei der Coronardurchblutung zeigen.

Massion,W. und Talaat,S. (1964) berichten von einer fast 4-fach höheren Ueberlebensrate von schockierten Hunden unter Zufuhr von ATP.

Bei einer Reihe von Untersuchungen im Zusammenhang mit der Lagerung von Blutkonserven haben sich im Hinblick auf das ATP folgendes ergeben: Entsprechend dem Konzentrationsgefälle verliert der Erythrocyt im Laufe der Zeit Kalium und nimmt Natrium auf.Der Flüssig-

keitsgehalt der Erythrocyten nimmt zu.Herbinger,W. (1964) erklärt dies durch den herabgesetzten Erythrocytenstoffwechsel und die damit verbundene Hemmung des aktiven Ionentransportes.Gleichzeitig kommt es dabei zu einer verminderten osmotischen Resistenz und einer verstärkten Hämolyse.Matthes,M. und Kleine,N. (1964) zeigen eine direkte Abhängigkeit zwischen der Ueberlebensrate der Erythrocyten nach der Transfusion als Wertigkeitsmasstab und dem ATP-Gehalt des Blutes als Ausdruck der glykolytischen Potenz der Erythrocyten, der demnach mit nachlassender Stoffwechselaktivität abnimmt.Diesbezüglich können Grobecker,H. und Piechowski, U. (1966) nachweisen,dass der aktive Ionentransport gelagerter Erythrocyten nach einer gewissen Zeit stillsteht,die Aktivität der Membran-ATP-ase aus Erythrocytenmembranen jedoch ein Vielfaches diese Zeitraumes erhalten bleibt,und sich durch Einschleussen von ATP ins Zellinnere reaktivieren lässt.Damit ist gezeigt, dass das ATP die unmittelbare Energiequelle für den aktiven Ionentransport darstellt und die Schädigungen der Erythrocyten durch den Mangel an energiereichem Substrat hervorgerufen wird.

Die Hauptmenge an ATP wird gebildet bei der Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff zu Wasser in der Atmungskette.Die Bedeutung der biologischen Oxydation liegt darin,dass die Energie nicht als Wärme verpufft, sondern als chemische Energie in Form von ATP abgefangen wird.Da die Reaktion der Wasserbildung stark exergonisch ist,wird sie in Stufen zerlegt und an drei Stellen mit der Phosphorylierung von Adenosindiphosphat zu Adenosintriphosphat gekoppelt.

Pro Molekül reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid ($NADH+H^+$),das in die Atmungskette eingeschleusst wird, werden drei ATP gebildet,je Molekül Flavin-adenin-dinucleotid ($FADH_2$) nur zwei ATP.

Gewonnen wird der für die Atmungskette notwendige Wasserstoff im Citronensäurezyklus,in dem eine C_2-Verbindung,die aktivierte Essigsäure (Acetyl-CoA),über mehrere Stufen einer vollständigen Oxydation zu CO_2 unterworfen wird.

Der Pool an Acetyl-CoA stellt einen Kreuzungspunkt dar, in dem sich viele Abbau- und Synthesewege treffen.Der Abbau von Kohlenhydraten,Fetten und Eiweiss führt fast immer zu einer gemeinsamen Verbindung,der aktivierten Essigsäure.Der Zyklus selbst ist aber nicht nur ein zentraler Mechanismus auf dem Wege zur Energiegewinnung,sondern stellt auch ein Sammelbecken an Zwischenprodukten dar,aus denen wiederum andere zellspeziefische Substanzen aufgebaut werden können.

Am Anfang der Reaktionsfolge steht die Bildung von Citrat aus Acetyl-CoA und Oxalacetat.Damit der Zyklus gestartet werden kann,ist also nicht nur eine ausreichende Menge an aktiver Essigsäure,sondern auch genügend Oxalacetat erforderlich.Wie schon bei der Besprechung der Asparaginsäure erwähnt,kann Oxalacetat durch Desaminierung aus der Asparaginsäure dargestellt werden,so dass bei einem ausreichenden Angebot an Asparaginsäure auch das für den Citronensäurezyklus notwendige Ausgangsprodukt zur Verfügung steht.

Pyruvat

Das Acetyl-CoA,und zum Teil auch das Oxalacetat gewinnt der Körper zum Grossteil aus Abbauprodukten der Glucose. Diese wird mit Hilfe der Hexokinase unter ATP-Verbrauch zu Glucose-6-phosphat phosphoryliert und zu 80% über die Glycolyse abgebaut.Nur ein kleiner Teil wird über den Pentosephosphatzyklus oder den Glucuronsäureabbau verwertet.Für die unter aeroben Bedingungen ablaufende Glycolyse,bei der durch Substratkettenphosphorylierung zwei ATP gewonnen werden,gilt folgende Summengleichung:

$$\text{Glucose} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{P} + 2\ \text{NAD} \longrightarrow 2\ \text{Pyruvat} + 2\ \text{ATP} + 2\ H_2O + 2\ \text{NADH}$$

Das entstehende Pyruvat kann auf verschiedene Wege weiterverwertet werden:

- Die Umkehr der Reaktionsfolge ergibt einen Weg der Gluconeogenese;
- mit Hilfe der Pyruvatcarboxylase entsteht Oxalacetat, das wiederum ein Ausgangsprodukt zur Resynthese von Glucose ist,aber auch für die Initialzündung des Citronensäurezyklus grosse Bedeutung hat;
- durch irreversible oxydative Decarboxylierung wird Pyruvat in einem Multienzymkomplex zu Acetyl-CoA,der aktivierten Essigsäure;
- unter der Einwirkung von Lactatdehydrogenase (LDH) entsteht durch Reduktion von Pyruvat Lactat,wobei die reduzierten NADH reoxydiert werden:

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow[Zn^{++}]{\text{LDH}} \text{Lactat} + NAD^+$$

Der Normalbereich des Blutgehaltes an Pyruvat wird von Landon,J. et al. (1962) mit 0,36-0,59mg% angegeben.Erhöhte Blutkonzentrationen von Pyruvat findet man bei verschiedenen Erkrankungen,so z.B. bei bestimmten Lebererkrankungen (Laudahn,G. 1959).Weiterhin besteht ein erhöhter Pyruvatspiegel,vor allem im Plasma,bei Patienten mit kardiogenem Schock,Herzinfarkt bei Diabetes mellitus und myogener Herzinsuffizienz (v.Wichert,P. und Bergengruen,O. 1971).Da das bei diesen Bestimmungen mitgemessene Lactat im Plasma und im Vollblut eine viel engere Korrelation zeigt als der Pyruvatgehalt im Plasma zu dem im Vollblut,halten sie die Bestimmung eines Lactat-Pyruvatquotienten für die Beurteilung der Schwere eines Krankheitsbildes für nur wenig aussagekräftig.

Lactat

Da die bei der Energiegewinnung beteiligten wasserstoffübertragenden Coenzyme NAD und FAD nicht als Substrat eingesetzt werden,sondern als Coenzym nur übertragende Funktion haben und nur in geringer Menge vorhanden sind,müssen sie nach der Reduktion sofort wieder oxydiert werden,um erneut Wasserstoff aufnehmen zu können.Die Oxydation erfolgt hauptsächlich in der Atmungskette.Daraus folgt,dass die Atmungskette und der Citonensäurezyklus aufs engste miteinander verkoppelt sein müssen.Das nur gemeinsame Funktionieren beider Systeme ist wiederum nur dann gewährleistet,wenn genügend Sauerstoff zur Verfügung steht.

Bei vermindertem Sauerstoffangebot an die Zellen gelingt es nicht mehr in ausreichendem Masse,in der Atmungskette die reduzierten Coenzyme zu oxydieren,so dass es zur Abnahme des Redoxpotentials mit entsprechendem Anstau von NADH kommt.Der NADH Ueberschuss führt zu einer Verschiebung des LDH-Systems zugunsten des Lactats,so dass im Falle einer Hypoxie die Oxydation des NADH durch das LDH-System übernommen wird.Die Summenformel der anaeroben Glykolyse lautet daher:

$$\text{Glucose} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{P} \longrightarrow 2\ \text{Lactat} + 2\ \text{ATP} + 2\ H_2O$$

Die Energieausbeute beträgt gegenüber der vollständigen Oxydation von Glucose nur 1/19,was die Zelle durch eine bis um das sechsfache gesteigerte Glycolyserate zu kompensieren versucht.

Der menschliche Erythrocyt,dem ein vollständiger Citronensäurezyklus fehlt,gewinnt auf diese Weise seine Energie.Das anfallende Lactat,das an das Blut abgegeben wird,wird in der Leber oder im Herz der vollständigen Oxydation unterworfen oder zur Gluconeogenese herangezogen.

Der p_K-Wert von Lactat beträgt 3,86,d.h.,dass Lactat in-vivo nahezu vollständig dissoziiert vorliegt.Jedes Mol Lactat verbraucht daher ein Mol Bicarbonat.Bei vermehrtem Anfallen von Lactat entsteht so eine metabolische Acidose.Den Normbereich für den Blutgehalt an Lactat gibt Laudahn,G. (1959) mit 9-16mg% an.

Kurzfristige Milchsäureacidosen finden sich während und unmittelbar nach schwerer körperlicher Arbeit,wobei die Ursache in einer vorrübergehend unzureichenden Sauerstoffversorgung im Vergleich zum metabolischen Bedarf der Muskulatur zu suchen ist.

Eine anaerobe Glycolyse tritt im Gesamtorganismus,wie experimentelle Untersuchungen an Tier und Mensch zeigen (Eldridge,F. 1966;Cain,S.M. 1965),erst bei Sauerstoffdrucken unter 30mmHg auf.Da solche Bedingungen in-vivo praktisch nicht erreicht werden,kann eine respiratorische Insuffizienz allein nie zu einer Lactatacidose führen.Die häufigste Ursache einer Milchsäureacidose (Dissmann,W. und Thimme,W. 1969) ist eine Hypoxie minderdurchbluteten Gewebes durch Kreislaufschocks unterschiedlicher Äthiologie.Die Höhe des Lactatspiegels steht dabei in guter Korrelation zur Schwere des klinischen Krankheitsbildes.Die höchsten Werte finden v.Wichert,P. und Bergengruen,O. (1971) beim kardiogenen Schock.

Huckabee,W.E. (1961) beschreibt Lactatacidosen,deren Ursachen nicht in einer Gewebshypoxie gesehen werden können: es bestehen keine Symptome eines Kreislaufschocks und die arterielle Sauerstoffsättigung liegt im Normbereich oder ist nur gering verändert.Bei bestimmten Grundkrankheiten werden solche Acidosen gehäuft beobachtet: Diabetes mellitus,Lebercirrhose, Leukämie und maligne Systemerkrankungen,sowie schwerwiegende bakterielle Infektionen.Die Leber nimmt dabei eine zentrale Stellung ein.Es ist bekannt,dass im Coma

hepaticum Störungen des Kohlenhydratabbaus vorliegen, die wahrscheinlich im Citronensäurezyklus lokalisiert sind.

Da der Lactatspiegel von Zufuhr und Abbau abhängig ist, bedeutet eine Leberschädigung oder eine verminderte Perfusion der Leber nicht nur eine verminderte Lactataufnahme durch dieselbe,sondern dass sie zusätzlich Lactat an das Blut abgibt.Die Eigenschaft des Äthylalkohols,den Lactatspiegel im Blut anzuheben,findet so in der gestörten Leberfunktion seine Erklärung.

V.Wichert,P. und Bergengruen,O. (1971) finden bei Patienten mit Niereninsuffizienz zum Teil signifikant verminderte Lactatwerte im Blut,deren Deutung sich schwierig gestaltet.Man vermutet eine verminderte Lactatproduktion in der Muskulatur bei Störung der Insulinwirksamkeit.

Malatdehydrogenase (MDH)

Thunberg,Batelli und Stern entdecken 1910 die Malatdehydrogenase.Das Enzym findet sich in der gesamten belebten Natur.

Die MDH katalysiert den Uebergang von Malat in Oxalacetat.Der aus der sekundären Alkoholgruppe des Malats freiwerdende Wasserstoff wird dabei vorwiegend von dem wasserstoffübertragenden Coenzym NAD aufgenommen.Die Reaktionsfähigkeit von MDH ist an die Anwesenheit von Magnesium- und Manganionen gebunden.

Dieser Reaktion kommt im Stoffwechsel der Zelle an zwei Stellen Bedeutung zu:
- Der Uebergang von Malat in Oxalacetat bildet den letzten Schritt im Citronensäurezyklus,wobei mit dem Oxalacetat gleichzeitig wieder,wie schon erwähnt,ein Starter der Reaktionsfolge gebildet wird;
- da in den Mitochondrien nur mitochondriales NADH in

der Atmungskette oxydiert wird,muss der Wasserstoff in Form von Malat,β-Hydroxybutyrat und α-Glycerophosphat aus dem cytoplasmatischen in den mitochondrialen Raum transportiert werden.Ihre Oxydation in den Mitochondrien liefert neben Wasserstoff Oxalacetat,Acetacetat und Dihydroxyacetonphosphat,welche in das Cytoplasma zurückdiffundieren,um dort erneut reduziert zu werden.

Zwischen der MDH aus den Mitochondrien und der MDH,die aus dem cytoplasmatischen Raum gewonnen werden kann,bestehen Unterschiede.Sie unterscheiden sich in ihrem Aufbau,bei verschiedenen p_K-Werten in ihrem p_H-Optimum und in ihrem kinetischen Charakter.

Das Verteilungsmuster des Enzyms und der absolute Gehalt an MDH ist in den einzelnen Organen unterschiedlich.So finden Schmidt,E. und Schmidt,F.W. (1960) den höchsten Gehalt in der Leber,gering weniger finden sich in der Grosshirnrinde,der Mucosa des Magens,der Nierenrinde und der Skelettmuskulatur.

Obwohl der menschliche Erythrocyt keinen vollständigen Citronensäurezyklus besitzt,enthält er noch das Enzym Malatdehydrogenase.

Da die Malatdehydrogenase fast ausschliesslich intrazellulär lokalisiert ist,stammt die im Serum nachgewiesene Malatdehydrogenase aus untergegangenen Zellen. Besonders durch vermehrte Zellschädigungen durch Traumen,Intoxikationen und Entzündungen kommt es zu einer vermehrten Ausschwemmung des Enzyms und damit zu einer Aktivitätserhöhung im Serum.

Stark,G. und Claudé,B. (1964) führen eine Reihe von Messungen durch,um an Hand der Serumaktivitäten von Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT),Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT),Lactatdehydrogenase und Malatdehydrogenase Aufschlussüber die zellschädigenden Einflüsse der gängigen Narkosearten zu erhalten.

Dabei stellen sie fest,dass es zu keinen pathologischen Veränderungen der untersuchten Fermente im Serum kommt.Anstieg der Fermentaktivitäten tritt nur bei schweren chirurgischen Eingriffen,bei vorgeschädigter Leber oder pathologischen Herzveränderungen auf.Der Narkosefaktor ist in diesen Fällen zu vernachlässigen.

Kurzer Abriss über Halothane

Das Inhalationsnarkotikum Halothane ist,ähnlich wie das Chloroform,ein hoch halogenisierter Kohlenwasserstoff.

Die Konzentration im arteriellen Blut steigt bei der Einleitung schnell an.Ebenso fällt sie nach Absetzen des Narkotikums relativ schnell wieder ab.Dadurch kommt es zum raschen und subjektiv angenehmen Eintritt und zu einer guten Steuerbarkeit der Narkose.Die zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums notwendige Atemkonzentration liegt zwischen 0,5 und 1,5 Vol.%.

Halothane wird heute fast ausschliesslich in der Kombinationsnarkose verwendet mit einer intravenösen Injektion eines kurzwirkenden Narkotikums zur Einleitung und einem Sauerstoff-Lachgasgemisch zur Unterhaltung der Narkose.Die Relaxierung wird meistens durch ein zusätzliches Muskelrelaxans erreicht.

Schon die Verabreichung üblicher Halothanekonzentrationen führt zu Bradykardie,Hypotonie und zu einem bis zu 1/3 verminderten Herzzeitvolumen (HZV),wie Schorer, R. (1969) durch Messungen des HZV mit der Thermoinjektionsmethode quantitativ bestätigen kann.Ebenso wie die Steuerung von Herz und Kreislauf sind die Ursachen dieser Veränderungen komplexer Natur und für weitere Betrachtungen nicht unwichtig.

Zu einer Hypotonie kann es sowohl durch die Verminderung des HZV,als auch durch die beobachtete Erweiterung der peripheren Blutstromgebiete mit dem damit abfallenden peripheren Widerstand kommen.Beide Veränderungen können durch eine Herabsetzung der Aktivität des sympathico-adrenergen Systems verursacht werden, zentral (Price,H.L. 1963) oder peripher (Raventos,J. 1956).Bei Untersuchungen über das Verhalten des Blut-

zuckerspiegels während der Halothanenarkose findet man keine signifikante Änderung,im Gegensatz zu dem massiven Blutzuckeranstieg bei einer Äthernarkose,und man schliesst daraus ebenfalls auf eine depressorische Wirkung durch Hemmung des sympathico-adrenergen Systems.In diesem Rahmen muss auch eine Stimulierung der Barorezeptoren (Biscoe,T.J. and Millar,R.A. 1964) und eine auf das Herz einwirkende Vagusreaktion (Payne, J.P. 1963) beachtet werden.Weiterhin zeigt sich,dass die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels reduziert ist, was auf eine Myokarddepression hinweist.Dudziak,R. (1965) findet einen verminderten Sauerstoffverbrauch, der durch hohe Calcium-Konzentrationen aufhebbar ist. Daraus und aus dem Weiterbestehen von elektrischen Erregungsvorgängen am durch Halothane stillgelegten Herz schliesst er auf eine elektromechanische Entkopplung als Ursache für das verminderte HZV.

Die Abnahme des Atemminutenvolumen und die dadurch verringert Alveolarventilation (D'Arcy,E.J. et al 1959) wird heute im allgemeinen durch höhere Sauerstoffkonzentrationen und assistierter bzw. kontrollierter Beatmung ausgeglichen.

Bei der Untersuchung der Nierenfunktion findet man eine dem Blutdruckabfall entsprechende deutliche Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate,des Nierenplasmastroms und des Harnflusses.Dabei kommt es gleichzeitig zur Natriumchloridretention und zur vermehrten Ausscheidung von Kalium und Calcium.

Auf die Veränderungen,die sich speziell auf den Stoffwechsel der Zelle beziehen,soll später eingegangen werden.

Methodik und Material der Patientenuntersuchungen

Patientengut

Es werden 20 Patienten ausgewählt,bei denen eine bestehende Hernia inguinalis zu operieren ist.Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt 39 Jahre,der jüngste ist 16 Jahre alt,der älteste 65 Jahre.Von diesen 20 Patienten sind drei weiblichen Geschlechts.Bei keinem ist in Anamnese und Befund eine Störung des Stoffwechsels oder der Herz-,Kreislauf- und Lungenfunktion festzustellen.

Praemedikation

Abends erhalten die Patienten immer 10mg Diazepam, morgens 0,5mg Atropin und 1,5-2,0ml eines Kombinationspräparats von Dehydrobenzperidol und Fentanyl (Verhältnis 50:1),bei drei älteren Patienten wird morgens 0,5mg Atropin,30mg Pentazocin und 50mg Promethazin gegeben.

Narkose

Die Narkose wird soweit wie möglich einheitlich durchgeführt.Eingeleitet wird die Narkose im Vorbereitungsraum mit 200-300mg Thiopental und nach Relaxierung mit 10-15mg Gallamin wird sofort orotracheal intubiert und im halboffenen System manuell beatmet.Nach Umlagerung der Patienten im Operationssaal wird die Beatmung automatisch im halbgeschlossenen System fortgesetzt.Mit der Kombination von Halothane 0,2-1,5% und O_2:N_2o wie 1:2 erhält man die Narkose.Eine ausreichende Relaxierung erreicht man durch gleichmässiges Infundieren einer 5% Xylitlösung mit 0,1-0,2% Suxamethonin (insgesamt 100-150mg).Routinemässig erhalten die Patienten während der Narkose 350-800ml einer Elektrolytlösung infundiert.Nach Beendigung der Operation und nach Extubation überwacht man die Patienten noch bis zur vollen

Ansprechbarkeit im Aufwachraum.

Blutentnahme und zu bestimmende Grössen

Um ein Profil über das quantitative Verhalten von Adenosintriphosphat,Lactat und Pyruvat im Blut der Patienten zu erhalten,werden vier Blutentnahmen (A,B, C und D) vorgenommen.

Blutentnahme A : direkt praeoperativ vor Einleitung der Narkose;

Blutentnahme B : postoperativ nach Einsetzen der Spontanatmung und Extubation;

Blutentnahme C : 6 Stunden nach Blutentnahme B;

Blutentnahme D : 30 Stunden nach Blutentnahme B.

Bestimmungsmethodik

Bei jeder Blutentnahme werden dem Patienten in 5ml Einmalrekordspritzen 10ml Blut aus ungestauter Vene entnommen.Um eine Veränderung der Messgrössen durch die anaerobe Glycolyse der Blutzellen gering zu halten, wird das Blut sofort anschliessend in entsprechender Menge in bereitgehaltenen Reagenzgläser mit eiskalter Perchlorsäure vermischt und durch Zentrifugieren bei $4^{o}C$ enteiweisst.

Die sich sofort anschliessenden enzymatischen Bestimmungen werden nach folgenden Methoden durchgeführt: Adenosintriphosphat:Bucher,Th. in H.U.Bergmeyer(1972); Lactat:Hohorst,H.J. in H.U.Bergmeyer(1972);Pyruvat: Czok,R. und Lamprecht,W. in H.U.Bergmeyer(1972). Als einzige Abweichung zu den angegebenen Methoden wird zur Erreichung einer vollständigen Sedimentation nicht nur 10 Minuten bei 3000 U/min,sondern 15 Minuten bei 6000 U/min zentrifugiert.

Gemessen wird mit einem Eppendorf-Photometer mit Thermostat,Küvettenwechselautomat und Kompensationsschreiber.Pipettiert wird mit Eppendorf-Pipetten.Die statistische Auswertung erfolgt nach dem t-Test.

Gruppierung

Von den 20 untersuchten Patienten erhalten 10 während der Operation,also zwischen den Blutentnahmen A und B, 250ml Kalium-Magnesium-Aspartat infundiert.10 Patienten wird nach Operationsende,also zwischen den Blutentnahmen B und C, 500ml Kalium-Magnesium-Aspartat infundiert.
Da bei zu rascher Zufuhr von Kalium am Herzen hyperkaliämische Störungen auftreten können,hat man sich bei der während der Operation zur Verfügung stehenden Infusionszeit von etwa 50 Minuten auf 250ml Kalium-Magnesium-Aspartat beschränkt.Die postoperative Infusion erfolgt über 150-180 Minuten.

Zusatzuntersuchungen

Um signifikante Verschiebungen im Flüssigkeitshaushalt und im Gasaustausch ausschliessen zu können,wird bei einigen Patienten eine Reihe von zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt.
Hämoglobin,Hämatokrit: Diese Grössen werden bestimmt, weil ihre Veränderung,z.B. durch Infusionen,eine Verschiebung des Vollblut-Wertes von Adenosintriphosphat ergibt,welches in den korpuskulären Bestandteilen des Blutes lokalisiert ist.
Blutgasanalyse: Gleichzeitig mit den Blutentnahmen A und B,bzw. B und C wird aus der Arteria femoralis in heparinisierten 10ml Einmalrekordspritzen Blut entnommen.Nach der Bestimmung von pH und pCO_2(ASTRUP) lassen sich nomographisch Standardbicarbonat,Baseexcess und die Pufferbasen (mit Hilfe des Bluthämoglobingehaltes) ermitteln.

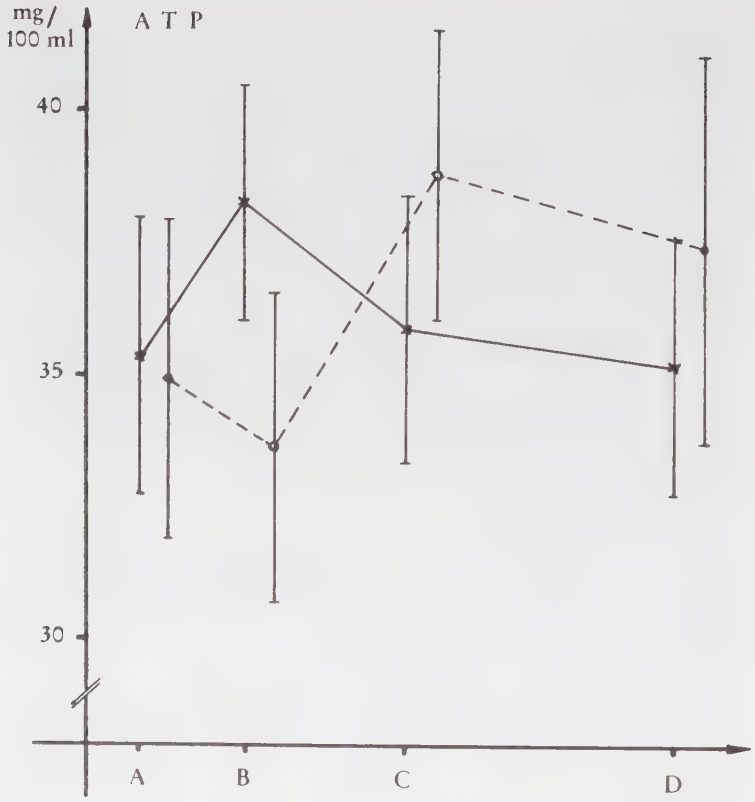


Abb. 1:

Adenosintriphosphat im Vollblut bei Patienten mit intraoperativer (zwischen A und B ×———) und postoperativer (zwischen B und C o– – –)
Zufuhr von Kalium-Magnesium-Aspartat.

Ergebnisse

In den folgenden Ausführungen wird diejenige Gruppe, die Kalium-Magnesium-Aspartat während der Narkose infundiert bekommt, also zwischen den Blutentnahmen A und B , als Gruppe i bezeichnet, und die, die Kalium-Magnesium-Aspartat nach der Operation erhält, also zwischen B und C , als Gruppe p.

Adenosintriphosphat Abb. 1

Die A-Werte beider Gruppen liegen mit ca. 35mg% deutlich über dem Normalbereich von 19-32mg% (Dennemann, H. 1961).

Gruppe i: Während der Operation findet man einen signifikanten Anstieg um 3mg (8,5%) von 35,3 auf 38,3mg%. Nach 6 Stunden findet man einen C-Wert von 35,8mg%, der signifikant um 2,5mg tiefer liegt als der B-Wert. 30 Stunden nach der Operation findet sich ein D-Wert, der mit 35,1mg% sich nur um 0,2mg vom Ausgangswert unterscheidet.

Gruppe p: Während der Operation findet man einen Abfall um 1,3mg (4,5%) von 34,9 auf 33,6mg%. Nach 6 Stunden findet man einen C-Wert, der signifikant um 5,1mg höher liegt als der B-Wert. 30 Stunden nach der Operation findet sich ein D-Wert, der mit 37,3mg% noch deutlich über dem Ausgangswert liegt.

Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander, so findet man neben den gleichen Ausgangswerten signifikant unterschiedliche B- und C-Werte, und zwar ist der Gehalt an Adenosintriphosphat jeweils in der Gruppe erhöht, der vor der jeweiligen Blutentnahme Kalium-Magnesium-Aspartat infundiert wird. Die Gruppe p kehrt nicht so schnell zu ihrem Ausgangswert zurück, sondern bleibt um 2,4mg (7%) deutlich darüber

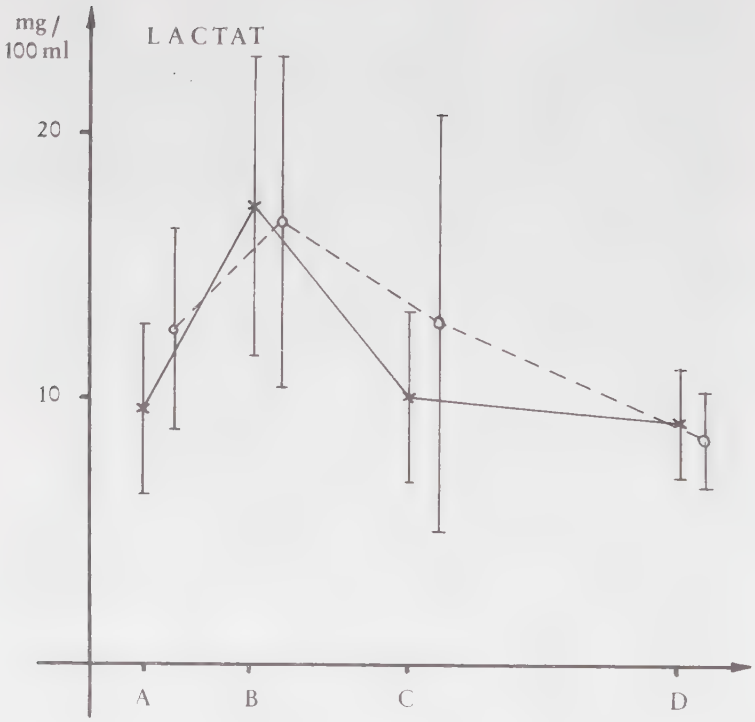


Abb. 2:

Lactat im Vollblut bei Patienten mit
intraoperativer (zwischen A und B ✕———) und
postoperativer (zwischen B und C o– – –)
Zufuhr von Kalium-Magnesium-Aspartat.

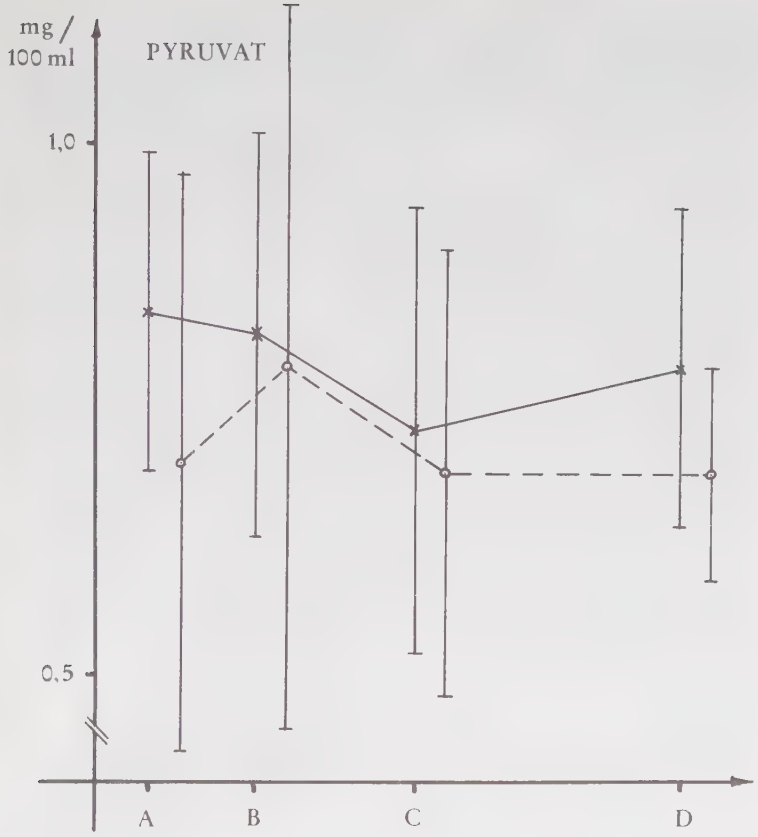


Abb. 3:

Pyruvat im Vollblut bei Patienten mit
intraoperativer (zwischen A und B ✕———) und
postoperativer (zwischen B und C o- - -)
Zufuhr von Kalium-Magnesium-Aspartat.

Lactat Abb. 2

Die A-Werte beider Gruppen unterscheiden sich um 2,9mg, liegen aber beide im Normbereich von 9-16mg% (Laudahn, G. 1959).
Gruppe i: Während der Operation findet sich ein Anstieg um 7,7mg (74%) signifikant von 9,6 auf 17,3mg%.Postoperativ fällt der Lactatspiegel signifikant um 7,2mg auf 10,1mg% ab.Nach 30 Stunden liegt der D-Wert mit 9mg% um 0,6mg unter dem Ausgangswert und an der unteren Normgrenze.
Gruppe p: Während der Operation findet sich ein signifikanter Anstieg um 4mg (31%) von 12,7 auf 16,7mg%. Postoperativ fällt der Lactatspiegel signifikant um 3,9mg auf 12,8mg% ab,und erreicht 30 Stunden nach der Operation einen D-Wert,der 4,3mg unter dem Ausgangswert und unter dem unteren Normwert liegt.
Beim Vergleich der beiden Gruppen fällt der relativ stärkere Anstieg des Lactatspiegels und das sichere Zurückkehren zum Ausgangswert in der Gruppe i auf.

Pyruvat Abb. 3

Die A-Werte beider Gruppen unterscheiden sich mit 0,14mg deutlich voneinander und liegen beide wesentlich über dem von Landon,J. et al (1962) angegebenen Normbereich von 0,36-0,59mg%.
Gruppe i: Während der Operation fällt der Pyruvatgehalt von 0,84mg% auf 0,82mg%,um in der postoperativen Phase um weitere 0,09mg auf 0,73mg% zu sinken.Der D-Wert nach 30 Stunden liegt immer noch 0,05mg unter dem Ausgangswert.
Gruppe p: Während der Operation steigt hier der Pyruvatgehalt von 0,7mg% um 0,09mg (13%) auf 0,79mg%,um sich postoperativ mit 0,69mg% schnell dem Ausgangswert anzugleichen.
Im Gruppenvergleich können keine signifikanten Unter-

schiede festgestellt werden,dennoch fällt der Abfall und die langsame Rückkehr zum Normalwert in Gruppe i und der Anstieg mit sofortiger Angleichung an den Ausgangswert in Gruppe p auf.

Methodik und Material der in vitro Versuche mit Human-Citrat-Blut

Um die Reaktion von Humanblut allein auf Kalium-Magnesium-Aspartat zu untersuchen,wird eine Reihe von in vitro Versuchen mit Human-Citrat-Blut gemacht.

Den Spendern wird jeweils 90ml Blut entnommen.Die Blutentnahme erfolgt aus der ungestauten Vena cubitalis mit einer Einmalkanüle Nr. 1.Das Blut wird in 10ml Portionen in 10ml Einmalspritzen abgezogen und sofort mit Natriumcitrat vermischt,und zwar im Verhältnis Blut:Citrat wie 9:1.Die Abnahme dauert zwischen 5 und 8 Minuten.Anschliessend wird das Blut in zwei Portionen A und B getrennt und in ein durch Thermostat gesteuertes Wasserbad von 37°C gestellt.Nach 20 minütiger Inkubation erfolgt die Messung der Ausgangswerte.
Daraufhin wird zu Portion A stündlich je 2ml Kalium-Magnesium-Aspartat zugegeben.Es werden also zu 50ml Blut im Laufe von 3 Stunden 6ml Kalium-Magnesium -Aspartat zugesetzt.Portion B erhält keinen Infusionszusatz.Während neun Stunden erfolgt alle 60 Minuten eine Blutentnahme von 4ml aus beiden Fraktionen.

Gemessen werden: Adenosintriphosphat,Lactat und Malatdehydrogenase.

Um den Grad der Verdünnung durch den Zusatz von Kalium-Magnesium-Aspartat bei Portion A festzustellen, wird in einer Messreihe stündlich auch der Hämatokritwert mitbestimmt.

Der Gang der Analyse erfolgt nach demselben Schema, wie es in der Methodik über die Untersuchungen bei Herniotomien beschrieben ist (siehe dort).

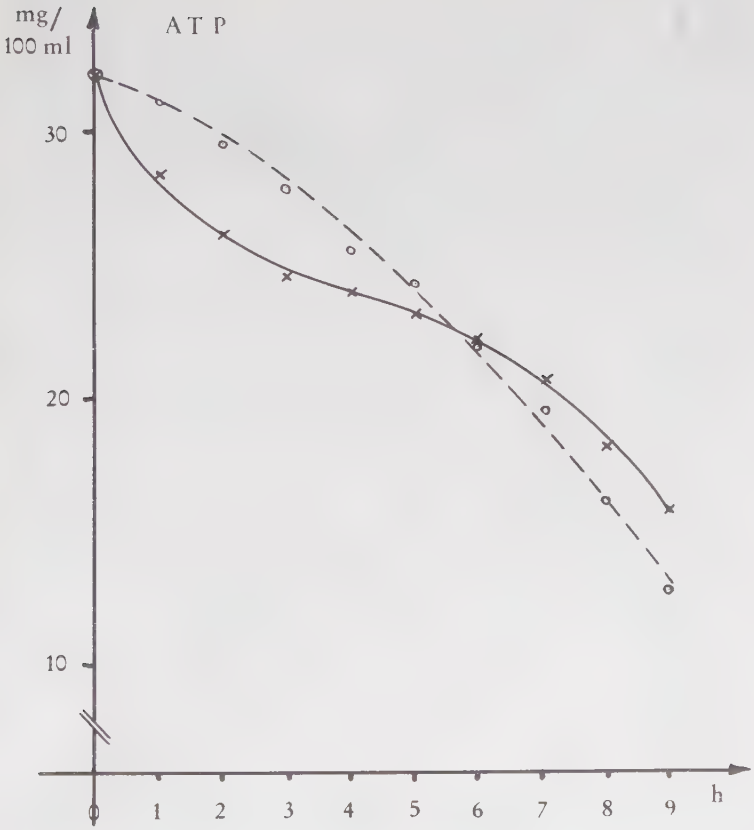


Abb. 4:

Adenosintriphosphat in bei 37°C inkubiertem Human-Citrat-Blut mit (×——) und ohne (o- - -) Zusatz von Kalium-Magnesium-Aspartat.

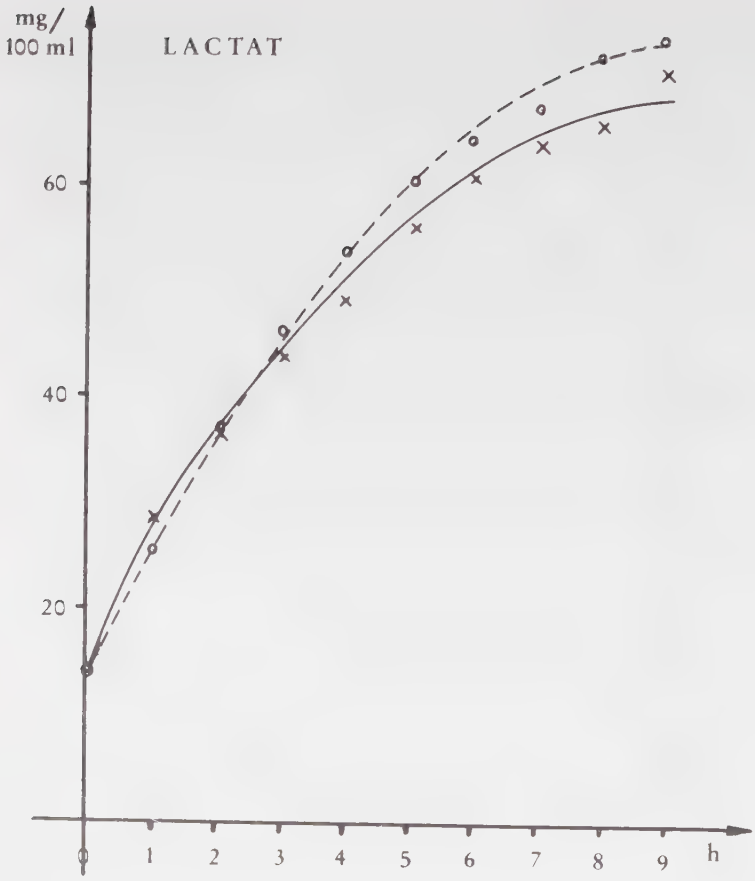


Abb. 5:

Lactat in bei 37°C inkubiertem Human-Citrat-Blut mit (✱——) und ohne (o– – –) Zusatz von Kalium-Magnesium-Aspartat.

Ergebnisse

Bei der Auswertung der vorliegenden Werte ist zu berücksichtigen,dass bei der Fraktion A zu 50ml Blut 6ml Kalium-Magnesium-Aspartat zugesetzt wird,also das Volumen nach drei Stunden um 12% höher liegt als in der Fraktion B.Dieser Verdünnungseffekt zeigt sich auch in den Hämatokritwerten,die bei einer Messreihe mitbestimmt werden.

Adenosintriphosphat Abb.4

Während der Untersuchung nimmt im Vollblut ohne Zusatz von Kalium-Magnesium-Aspartat der Gehalt an Adenosintriphosphat innerhalb von 9 Stunden von 32,3 auf 12,8 mg% ab,wobei in den ersten 4 Stunden ein Abfall von 1,1mg/h vorliegt,gegenüber 3,4mg/h gegen Ende des Versuchablaufs.Bei Zusatz von Kalium-Magnesium-Aspartat (Abfall von 32,3 auf 15,8mg%) zeigt sich in den ersten drei Stunden ein stärkerer Abfall als in Fraktion B; von diesem Zeitpunkt an fällt der Gehalt an Adenosintriphosphat in A jedoch langsamer,d.h. mit einer Rate von nur ca. o,5mg/h mit zunehmender Tendenz.Allerdings wird im weiteren Verlauf nie eine so hohe Abfallsrate erreicht wie in der Blutfraktion,die keinen Zusatz erhält.Bei Versuchsende findet man in der Fraktion A (mit Kalium-Magnesium-Aspartat) einen um 3mg höheren Gehalt an Adenosintriphosphat als in der Fraktion B. Berücksichtigt man dabei noch die Verdünnung von Fraktion A von 12% ab der 3. Stunde,so erhält man Werte, die schon ab der ersten Stunde über denen der Fraktion B liegen und sich nach 9 Stunden sogar um 5,5mg unterscheiden.

Lactat Abb. 5

Die Ausgangswerte liegen bei beiden untersuchten Fraktionen bei 13,9mg%.Während der Versuchsdauer nimmt in

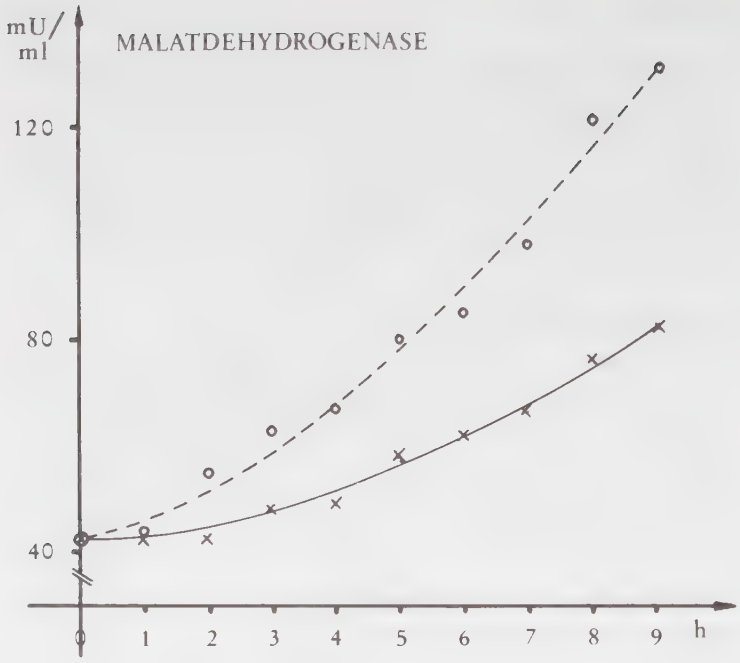


Abb. 6:

Malatdehydrogenase im Serum von bei 37°C inkubiertem Human-Citrat-Blut mit (×——) und ohne (o- - -) Zusatz von Kalium-Magnesium-Aspartat.

beiden Fraktionen der Lactatgehalt um ca. 11mg/h zu Beginn,gegenüber 3mg/h gegen Ende zu.Die Endwerte betragen in der Fraktion A (mit Zusatz) 70,1mg%,bei Fraktion B (ohne Zusatz) 73,6mg%.Unter Berücksichtigung der Verdünnung findet man hier in der Fraktion A einen um ca. 5mg% höheren Lactatgehalt als in Fraktion B.

Malatdehydrogenase Abb. 6

Bei einem gemeinsamen Ausgangswert von 42mU/ml zeigt die Fraktion B einen gleichmässigen Anstieg von ca. 8mU/ml/h (mit zunehmender Tendenz) bis zu einem Endwert von 131mU/ml nach 9 Stunden.Im Gegensatz dazu findet man bei der Fraktion A einen wesentlich geringeren Anstieg pro Zeiteinheit bis zu einem Endwert von 82mU/ml.
Ab der 5. Stunde besteht zwischen beiden Fraktionen ein signifikanter Unterschied.Auch bei Berücksichtigung der Verdünnung liegt der Endwert der Fraktion A mit Kalium-Magnesium-Aspartat Zusatz um ca. 40mU/ml niedriger als in Fraktion B.

Diskussion

In Uebereinstimmung mit anderen Autoren (Scheibe,O. 1967;Reinauer,H. und Hollmann,S. 1966;Higi,M. 1974) findet man bei dem Patientenkollektiv,das während der Narkose kein Kalium-Magnesium-Aspartat bekommt (Gruppe p),im Verlaufe der Operation einen Anstieg von Lactat und Pyruvat und einen Abfall von ATP,was sich in einem wesentlich höheren postoperativen (B) Lactat- und Pyruvatwert und einem deutlich geringeren Blutgehalt an ATP gegenüber dem Ausgangswert (A) zeigt.

Obwohl der Lactatanstieg um 4mg auf 16,7mg% beträchtlich ist und um 0,7mg über der oberen Normgrenze von 16mg% liegt,wird man dabei nicht von einer Milchsäureacidose sprechen können.

Auf Grund der kontrollierten Beatmung und der Kontrolle der Blutgaswerte können Hypoxämien und Gewebshypoxien ausgeschlossen werden,zumal eine Lactatacidose im Gefolge einer allgemeinen Hypoxie ohnehin nur bei einem Sauerstoffdruck unter 30mmHg möglich ist. (Eldridge,F. 1966;Cain,S.M. 1965)

Das Patientengut ist so ausgewählt,dass keinerlei Stoffwechselentgleisungen im Rahmen eines Diabetes mellitus,einer Lebercirrhose,einer Leukämie oder einer schweren bakteriellen Infektion bestehen (Dissmann,W. und Thimme,W. 1969).

Die Leber,die zum allergrössten Teil das anfallende Lactat weiterverarbeiten muss,kann nicht alleinig für den Anstau an Lactat verantwortlich gemacht werden.Zwar finden Pichelmayer,J. und Pichelmayer,R. (1964) nach Halothanenarkosen hochpathologische Bromthaleinretentionswerte und mit Hilfe der Radiogoldclearence (Pichelmayer,J. et al 1966) eine vom Herzminutenvolumen unabhängige Verminderung der Leberdurchblutung um

30-40%,da sie aber diese Leberminderdurchblutung bis zum siebten postoperativen Tag nachweisen können,und im vorliegenden Fall die Laborwerte sich nach etwa 30 Stunden schon normalisieren,spricht dies gegen eine vorwiegend hepatogene Ursache für die Lactaterhöhung.

Eine vermehrte Bildung an Lactat lässt sich zwanglos erklären,wenn man die physiologische Steuerung der Glycolyse und der Gluconeogenese im Rahmen des Kohlenhydratstoffwechsels betrachtet und dabei die durch die Operation veränderte hormonelle Ausgangslage mitberücksichtigt.

Man findet nach Traumen oder Schockzuständen,also Vorgängen,die einen starken Stress für den Menschen darstellen,im Blut vermehrt thyroideastimulierendes Hormon,somatotropes Hormon,adrenocorticotropes Hormon, Gluco- und Mineralocorticoide,Katecholamine,Insulin und Glucagon.Besonders der chirurgische Patient befindet sich in einer Ausnahmesituation.Klensch,H. und Gött,U. (1970) finden schon vor der Narkose leicht über der Norm liegende Plasmawerte für Adrenalin und Noradrenalin.Die Operation stellt ein Trauma dar und wird vom Organismus auch bei Allgemeinnarkose als Stress empfunden.Bei fortlaufenden Bestimmungen der Corticoide von Hume,D.M. et al (1962) ergibt sich ein Vielfaches an Mineralocorticoiden und bis zum zehnfachen der Norm an Glucocorticoiden,wobei die Hormonausschüttung ihr Maximum in den ersten Stunden nach der Operation erreicht und im Laufe des folgenden Tages wieder abfällt.Bedeutungsvoll sind dabei die Gesamtkatecholaminbestimmungen von Betléri,J. (1970),der zwischen Halothanenarkose,Neuroleptanalgesie und Vidrialnarkose keinen wesentlichen Unterschied registriert, jedoch umso höhere Katecholaminwerte feststellt,je oberflächlicher die Narkose ist.

Vor allem die im Stress vermehrt sezernierten Katechol-

amine bewirken die Bildung von zyklischen Adenosin-3,5-phosphat,welches über die Phosphorylasekinase die Phosphorylase aktiviert,wodurch es zu einer gesteigerten Glycogenolyse und Lipolyse in der Muskulatur kommt (Scheibe,O. 1967).In der sich anschliessenden Glycolyse wird deshalb vermehrt Lactat und Pyruvat anfallen.

Der von Bünte,H. (1968) angenommene Mangel an Oxalacetat erklärt in diesem Rahmen den Anstau an Milch - säure wegen der mangelnden Weiterverarbeitung im Citronensäurezyklus und gleichzeitig den Abfall des zentralen Energiedonators ATP,dessen Resynthese mit demselben Mechanismus gestört ist.

Es kommt aber nicht nur auf Grund der Störung der Energielieferung durch den Intermediärstoffwechsel zu einem ATP-Defizit,sondern auch durch die Umwandlung von ATP in zyklisches Adenosin-3,5-phosphat.Die Adenylzyklase zusammen mit Mg^{++} bewirkt unter dem Einfluss der oben genannten Hormone die Bildung von zyklischen Adenosin-3,5-phosphat.

Von den Laborwerten her kommt es in den vorliegenden Fällen im Laufe des ersten postoperativen Tages sehr schnell zur restitutio ad integrum,die Störungen im energieliefernden Stoffwechsel müssen aber gerade bei älteren Patienten oder bei solchen mit schon bestehender Stoffwechselstörung Beeinträchtigungen im Heilungsverlauf nach sich ziehen.

Gerade das ATP steht als Energielieferant im Mittelpunkt.Ohne es können viele lebenserhaltende Membranvorgänge nicht ablaufen.Klinische Versuche zeigen eine vermehrte periphere Durchblutung unter Gaben von ATP. Gottstein,U. und Niedermayer,W. (1958) finden eine vasodilatatorische Wirkung auf die Gehirngefässe,ähnliches gilt auch für die Coronararterien.Massion,W.

und Talaat,S. (1964) weisen eine fast vierfach grössere Ueberlebensrate bei schockierten Hunden unter ATP-Zufuhr nach.

Alle diese Ergebnisse deuten darauf hin,wie sorgsam man bedacht sein muss,den Energiehaushalt von vorne herein zu unterstützen.

Bei dem zweiten Patientenkollektiv (Gruppe i) wird nun während der Operation Kalium-Magnesium-Aspartat zugeführt.Es finden sich dabei in der postoperativen Analyse (B) ein noch höherer Anstieg des Lactatgehaltes im Blut,ein Abfall des Pyruvat und ein signifikanter Anstieg des ATP-Gehalts,der gegenüber der Gruppe p ohne Kalium-Magnesium-Aspartat während der Operation mit einem P von 0.001 hochsignifikant ist.Ähnliche Ergebnisse findet man in der postoperativen Phase,in der die Gruppe p Kalium-Magnesium-Aspartat infundiert bekommt: auch hier ergibt sich ein gegenüber dem prae- und postoperativen Werten ein ATP-Gehalt in C,der mit P= 0.01 und 0.001 einen hochsignifikanten Anstieg darstellt,und ein gegenüber der Gruppe i verminderten Abfall des Lactatgehaltes,was auf eine Milchsäuremehrproduktion schliessen lässt,bei gleichzeitig ebenfalls abfallendem Pyruvatgehalt.

Es lässt sich also kurz sagen,dass in dem betreffenden Zeitraum,in dem der Patient Kalium-Magnesium-Aspartat zugeführt bekommt,ein bedeutendes Mehrangebot an ATP vorliegt,und,im Falle der postoperativen Infusion,über längere Zeit bestehen bleibt.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die methodisch entsprechenden Untersuchungen von Higi,M. (1974) an Patientinnen,an denen eine Cholecystektomie vorgenommen wird.Auf Grund des Verhaltens der ATP-Werte kann man zwei Gruppen bilden,nämlich Patienten über und unter 45 Jahren.Während bei den jüngeren Patienten

ebenfalls in dem Zeitraum der Kalium-Magnesium-Aspartat Infusion ein ATP-Anstieg zu verzeichnen ist,der als Verbesserung der Energiebilanz im Sinne einer beschleunigten Synthese energiereicher Substanzen gedeutet wird,zeigt die Gruppe der Patienten über 45 Jahre sowohl bei intra- als auch bei der postoperativen Zufuhr von Kalium-Magnesium-Aspartat einen ATP-Abfall.Es wird dabei eine im Alter herabgesetzte Zellfunktion vermutet.Die absoluten Werte für Lactat und insbesondere für Pyruvat sind insgesamt höher und zeigen signifikante Änderungen.Verglichen mit den hier vorliegenden Werten kann also zusätzlich gesagt werden, dass mit steigender Operationsdauer stärkere Veränderungen im Energiehaushalt zu erwarten sind.

Da der ATP-Gehalt eines Organismus als Parameter für dessen Leistungsfähigkeit gelten kann,spricht ein signifikant höherer ATP-Spiegel,wie er unter Kalium-Magnesium-Aspartat Infusion gefunden wird,für eine verbesserte Energiebilanz und bedeutet damit eine bessere Belastbarkeit.

Hier zeigen sich Uebereinstimmungen mit den von Laborit,H. et al (1958) durchgeführten Rattenschwimmversuchen,bei denen die mit Kalium-Magnesium-Aspartat behandelten Ratten eine um fast 100% längere Schwimmzeit erzielen.Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Keul,J. (1970) bei Untersuchungen am Menschen bei langdauernder Belastung unter Kalium-Magnesium-Aspartat. Nakahara,M. et al (1964) findet am erregten Gastrocnemiusmuskels von Kaninchen,die mit Kalium-Magnesium-Aspartat behandelt werden,höhere Amplituden und höhere Konzentrationen an ATP.

Da aber der ATP-Gehalt das Ergebnis einer Bilanz ist, hängt von der Deutung des höheren ATP-Spiegels als vermehrte Produktion an ATP oder als verminderter Ver-

brauch von ATP die Erklärung für den Angriffspunkt des Kalium-Magnesium-Aspartat ab.

Während Laborit,H. et al (1958) ein aktivierendes Eingreifen des Kalium-Magnesium-Aspartat im Intermediärstoffwechsel vermutet,postuliert Nakahara,M. et al (1964) ein passives Einschleussen der Ionen im Sinne einer Elektrolytschlepperwirkung des Kalium-Magnesium-Aspartat.Er vermutet eine ATP-Einsparung bei Repolarisationsvorgängen an den Zellmembranen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wird nun unter Kalium-Magnesium-Aspartat-Zufuhr neben dem vermehrten ATP-Gehalt im Blut ein erhöhter Lactatspiegel gefunden. Da ansonsten vollständig identische Bedingungen gegenüber der Kontrollgruppe herrschen,müssen die Veränderungen auf das Kalium-Magnesium-Aspartat zurückgeführt werden.Damit ist zumindest in Bezug auf die Lactatproduktion ein positives Eingreifen im Sinne einer Aktivierung der an der Glycolyse beteiligten Reaktionen erwiesen.Eine ebensolche positive Wirkung auf den Citronensäurezyklus ist zu vermuten.

Um zu prüfen,ob auch eine ATP-Einsparung bei ATP verbrauchenden Prozessen festzustellen ist,werden noch Versuche mit durch Citrat ungerinnbar gemachtem Humanblut durchgeführt.

Für Untersuchungen über Membranverhalten und Energiegewinnung,zumindest in gewissem Umfang,eignen sich in vitro Versuche mit Humanblut gut,da die Zellen einerseits nicht den verschiedensten Metaboliten,die der Körper in wechselnder Menge an das Blut abgibt,ausgesetzt und andererseits auch nicht mehr dem hormonellen Regulationsmechanismus unterworfen sind.

Der menschliche Erythrocyt besitzt als streng spezialisierte Zelle keinen geschlossenen Citronensäurezyklus mehr (Löhr,G.W. und Waller,H.D. 1959) und keine At-

mungskette.Ihm fehlen auch die für die Verknüpfung von Kohlenhydret- und Phospholipidstoffwechsel notwendigen Enzyme 2α-Glycerophosphatdehydrogenase und Glycerophosphatoxydase.Sie besitzen nur die Enzyme des Emden-Meyerhof-Weges und bestreiten ihren Energiehaushalt nur aus dem Energiegewinn durch die Glycolyse.Obwohl die im Vollblut enthaltenen Leukocyten und Thrombocyten einen vollständigen Citronensäurezyklus mit angeschlossener Atmungskette aufweisen,kann im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen der Anteil der Energie, den sie durch oxydative Phosphorylierung liefern,vernachlässigt werden,da ihre Zahl gering und die Durchflussrate Mangels Sauerstoff minimal ist.

Bei der Lagerung von Erythrocyten in Form von Blutkonserven beschreibt Herbinger,W. (1964) einen kontinuierlichen Abfall des Erythrocytenkaliums auf etwa ein Drittel des Ausgangswertes und einen beträchtlichen Anstieg des intrazellulären Natriumgehaltes.Löhr, G.W. und Waller,H.D. (1959) finden einen abfallenden ATP-Gehalt,der nach vier Tagen nur noch ein fünftel des Ausgangswertes beträgt bei ständig zunehmender Lactatkonzentration,aber immer geringer werdender Lactatbildung.Matthes,M. und Kleine,N. (1964) können nachweisen,dass die Ueberlebensrate konservierter Erythrocyten nach einer Transfusion in direkter Abhängigkeit zum ATP-Gehalt des Blutes steht.Der ATP-Spiegel zeigt also die Wertigkeit der zu verwendenden Erythrocyten an,er sinkt bei nachlassender Stoffwechselaktivität als Ausdruck verminderter Glycolysetätigkeit ab.Da für die Aufrechterhaltung der Ionenkonzentrationen das ATP die unmittelbare Energiequelle ist und der aktive Ionenaustausch durch Zusatz von ATP reaktiviert werden kann,ergibt sich ein Circulus vitiosus,der den gelagerten Erythrocyten dem schnellen Untergang entgegenführt: Der Vorrat an dem energiereichen ATP er-

schöpft sich in dem Versuch,dem Ionengefälle zwischen dem Extra- und Intrazellulärraum entgegenzuarbeiten. Der Verlust des normalen Ionenmileus wiederum führt zu einer Inaktivierung der glycolytischen Enzyme,wobei die Phosphoglyceraldehyddehydrogenase und die Glucose-6-phosphatdehydrogenase den stärksten exponentiellen Abfall ihrer Aktivität aufweisen,was dann zur verminderten Energiebereitstellung führt und damit einen weiteren Kaliumausstrom und Natriumeinstrom bewirkt.

Bei den vorliegenden Messungen wird das Blut,im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchungen,bei 37°C inkubiert.Als Ausdruck der Glycolyserate wird das Lactat im Blut gemessen,die energetische Situation kommt im ATP-Gehalt zum Ausdruck und im Plasma wird die Aktivität der Malatdehydrogenase bestimmt,die als Funktion der Membranstabilität angesehen wird.Dabei zeigen die Werte nach neun Stunden,dass die Fraktion mit Kalium-Magnesium-Aspartat-Zusatz bei gering höherem Lactatgehalt einen um 45% höheren Gehalt an ATP im Vollblut und eine um 30% geringere Aktivität an MDH im Plasma aufweist als die Kontrollfraktion ohne Kalium-Magnesium-Aspartat.

Vergleicht man nun die Ergebnisse aus den in vitro Versuchen mit denen aus den Untersuchungen bei operierten Patienten,so kann überblickend festgestellt werden: der glycolysierende Erythrocyt,der sich ausserhalb des Körpers befindet,wird hart an der Grenze seiner durch die Hexokinase eingeengten Durchflussrate arbeiten,sodass auch unter günstigsten Bedingungen nur noch eine geringe Steigerung der Glycolyse zustande kommen kann,was sich in der nur geringen Erhöhung des Lactatgehaltes zeigt.Wenn nun aber bei eindeutig stabileren Membranverhältnissen eine so starke ATP-Vermehrung bzw. verminderter Abfall eintritt,wie es im Blut mit Kalium-Magnesium-Aspartat der Fall ist,muss

an einer oder mehreren Stellen in der Zelle eine Ökonomisierung mit Einsparung an ATP eingetreten sein.Die Ergebnisse der Untersuchungen an den Patienten lassen den Schluss zu,dass sich das Zuführen von Kalium-Magnesium-Aspartat positiv auf die Energiegewinnung auswirkt,wobei eine alleinige Erhöhung der Glycolyserate mit Zunahme des Lactatgehaltes im Blut den dort zu verzeichnenden hohen ATP-Gehalt nicht ausreichend erklären kann,sondern zusammen mit dem verminderten jeweiligen Pyruvatgehalt auf ein aktives Eingreifen in den gesamten energieliefernden Stoffwechsel hindeutet.

Die im Rahmen dieser Arbeit angestellten Untersuchungen lassen in Bezug auf den Wirkungsmechanismus des Kalium-Magnesium-Aspartat also folgende Erklärung zu: die einzelnen Ionen K^{+},Mg^{++},Zn^{++} usw. treten in der Form des sie maskierenden Chelats mit der Asparaginsäure an die Zellmembran heran und werden durch einen anderen, offensichtlich weniger Energie verbrauchenden Mechanismus in die Zelle aufgenommen,worüber noch weitere Untersuchungen angestellt werden müssen,vor allem auch über die Elektronenkonfiguration dieser Chelate.Innerhalb der Zelle werden die Chelate nach und nach aufgespalten,wobei einerseits die Metallionen direkt das interne Ionenmilieu gegenüber dem Extrazellulärraum aufrechterhalten helfen,oder in speziefischer Weise als Katalysatoren bestimmte Enzymsysteme aktivieren, und andererseits die Asparaginsäure frei wird und,wie eingangs beschrieben,mit ihrer entgiftenden Wirkung im Harnstoffzyklus und ihrer Starterfunktion mittels Oxalacetat im Citronensäurezyklus eingreift.Die passive Einschleussung und die vermehrte Bereitstellung an Energie durch den intermediären Stoffwechsel setzt die Zellen in die Lage,ihren eigentlichen spezifischen Funktionen in vollem Umfang nachzukommen.

Bezogen auf den gesamten Organismus befindet sich also der operierte Patient in einer viel besseren Ausgangslage,um dem Stress und dem Trauma der Operation entgegenzutreten und den Normalzustand schneller herstellen zu können.

Zusammenfassung

Untersucht wird in dieser Arbeit die Beeinflussung des Energiestoffwechsels des Menschen während und nach der Narkose durch Kalium-Magnesium-Aspartat.Es wird ein Abriss über die biochemische Wirkung der im Kalium-Magnesium-Aspartat enthaltenen Metallionen,der Asparaginsäure und der Chelate allgemein gegeben.Die bisherigen Forschungsergebnisse über Kalium-Magnesium-Aspartat und die darin diskutierten Theorien werden aufgezeigt.Weiter wird ein Ueberblick über den Energiestoffwechsel der Zelle gegeben.

Es werden 20 Fälle berücksichtigt,bei denen unter einheitlicher Narkose eine Herniotomie durchgeführt wird, wobei die eine Hälfte während,die andere nach der Narkose eine Kalium-Magnesium-Aspartat-Infusion erhält. In vier Messungen werden Adenosintriphosphat,Lactat und Pyruvat bestimmt,und zwar praeoperativ (Ausgangswert) und drei Bestimmungen in den folgenden 30 Stunden nach der Operation.

In dem Zeitraum,in dem Kalium-Magnesium-Aspartat zugeführt wird,finden sich signifikant höhere ATP-Werte und gering höhere Lactat-Werte als in der Kontrollgruppe.

Weiterhin inkubiert man Human-Citrat-Blut bei 37°C, versetzt es zur Hälfte mit Kalium-Magnesium-Aspartat und bestimmt über 9 Stunden alle 60 Minuten ATP,Lactat und Malatdehydrogenase,wobei bei der Fraktion mit Kalium-Magnesium-Aspartat bei gering höheren Lactat - werten eine ATP-Einsparung um 45% und eine um 30% geringere Plasmaaktivität der Malatdehydrogenase festgestellt werden kann.

Diese Ergebnisse werden diskutiert und lassen den Schluss zu,dass die Chelate mehr passiv als aktiv in

die Zelle aufgenommen werden und dort in ihrer spezifischen Kombination die Metallionen mit der Asparaginsäure auf den Intermediärstoffwechsel aktivierend einwirken.

A T P Messwerte (in mg/100ml Blut)

Herniotomie mit INZOLEN-Infusion

	intra operationem				post operationem			
Pat.Nr.	A	B	C	D	A	B	C	D
1.	33,8	40,5	39,2	38,2	33,4	31,9	44,3	39,8
2.	33,9	39,3	37,9	36,1	30,7	30,2	35,7	35,1
3.	37,0	39,7	36,1	36,0	32,9	29,4	36,6	33,0
4.	33,9	37,5	35,6	37,0	35,2	34,3	40,6	34,3
5.	32,0	35,2	33,4	33,4	31,2	31,6	35,9	35,0
6.	38,8	39,9	34,3	37,2	38,9	33,0	36,6	40,6
7.	33,9	35,7	33,9	36,1	33,4	33,9	37,9	32,5
8.	32,9	34,9	31,5	30,3	38,6	37,9	39,9	41,7
9.	37,9	40,1	37,9	32,5	37,5	36,6	38,4	40,8
10.	38,8	39,9	38,4	34,3	37,2	37,0	40,7	39,7
$\bar{x}$	35,3	38,3	35,8	35,1	34,9	33,6	38,7	37,3
s	2,6	2,2	2,5	2,4	3,0	2,9	2,7	3,6

Statistische Auswertung: (Signifikanz, wenn $p \leq 0.05$)

p in der Gruppe intra OP: A-B 0.05
B-C 0.05
B-D 0.01

p in der Gruppe post OP: B-C 0.001
A-C 0.01
B-D 0.05

p zwischen den Gruppen intra und post OP:
Ai-Ap ∅
Bi-Bp 0.001
Ci-Cp 0.05
Di-Dp ∅

L A C T A T Messwerte (in mg/100ml Blut)

Herniotomie mit INZOLEN-Infusion

	intra operationem				post operationem			
n	A	B	C	D	A	B	C	D
1.	10,6	16,5	5,9	7,8	15,0	16,5	7,5	6,3
2.	9,7	24,1	9,4	7,1	16,2	24,1	25,7	6,2
3.	5,7	15,3	9,7	6,9	17,2	20,4	16,7	11,5
4.	10,2	24,6	8,8	9,5	11,0	18,3	8,5	7,5
5.	15,5	11,8	7,3	8,1	14,0	10,4	9,8	8,3
6.	12,6	13,3	13,7	12,5	16,5	29,1	27,5	8,7
7.	7,0	15,1	14,2	7,3	13,2	13,0	9,8	11,3
8.	11,6	23,8	6,6	11,8	8,0	11,8	7,3	8,4
9.	7,0	8,6	12,1	8,9	8,5	12,6	7,2	8,2
10.	5,6	20,0	13,0	10,2	7,1	10,7	7,9	7,9
$\bar{x}$	9,6	17,3	10,1	9,0	12,7	16,7	12,8	8,4
s	3,2	5,6	3,2	2,0	3,8	6,3	7,8	1,8

Statistische Auswertung: (Signifikanz, wenn $p \leq 0.05$)

p in der Gruppe intra OP: A-B 0.01
B-C 0.01
B-D 0.001

p in der Gruppe post OP: A-D 0.01
B-D 0.001

p zwischen den Gruppen intra und post OP:
p in allen Fällen grösser als 0.05

P Y R U V A T Messwerte (in mg/100ml Blut)

Herniotomie mit INZOLEN-Infusion

	intra operationem				post operationem			
n	A	B	C	D	A	B	C	D
1.	0,65	0,72	0,62	0,70	0,45	0,65	0,67	0,84
2.	1,11	1,09	0,57	0,70	0,70	0,43	0,60	0,60
3.	0,86	1,08	1,01	0,53	0,80	0,90	0,74	0,74
4.	0,92	0,88	0,66	1,00	0,81	1,40	1,02	0,62
5.	1,02	0,94	0,55	0,82	0,51	0,45	0,67	0,59
6.	0,80	0,50	0,52	0,95	1,25	1,31	1,04	0,55
7.	0,63	0,84	1,05	0,70	0,99	0,93	0,73	0,79
8.	0,89	0,73	0,56	0,94	0,47	0,63	0,41	0,70
9.	0,73	0,60	0,94	0,74	0,57	0,66	0,52	0,76
10.	0,82	0,83	0,79	0,85	0,46	0,52	0,48	0,71
$\bar{x}$	0,84	0,82	0,73	0,79	0,70	0,79	0,69	0,69
s	0,15	0,19	0,21	0,15	0,27	0,34	0,21	0,10

Bei der statistischen Auswertung war keine Signifikanz feststellbar.

A T P Messwerte (in mg/100ml Blut)

Frisches Human-Citrat-Blut bei 37°C

mit INZOLEN-Zusatz

Std.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	29,6	25,0	23,9	20,0	20,6	17,0	16,5	15,3	14,8	14,3
2.	32,8	28,5	25,2	22,5	22,0	18,9	17,4	16,4	17,1	14,3
3.	32,7	30,2	28,0	27,0	26,6	26,8	24,3	22,1	22,5	18,5
4.	33,8	31,0	31,6	27,5	27,6	27,7	26,9	24,4	24,0	21,4
5.	36,0	35,6	32,5	31,5	31,5	28,9	28,1	25,2	18,3	15,8
6.	31,6	27,1	22,6	22,1	18,5	21,1	20,4	20,4	14,9	11,2
7.	29,4	22,1	21,6	21,6	22,1	22,9	21,9	21,9	16,2	15,3
$\bar{x}$	32,3	28,5	26,3	24,6	24,1	23,3	22,2	20,8	18,3	15,8
s	2,3	4,4	4,3	4,1	4,6	4,6	4,5	3,8	4,0	3,3

ohne INZOLEN-Zusatz

Std.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	29,5	29,5	28,0	24,0	22,7	21,5	16,5	14,0	11,3	10,2
2.	32,8	32,4	31,3	28,0	25,5	22,0	20,1	17,6	14,8	13,1
3.	33,5	32,6	31,5	31,5	26,6	26,6	24,3	20,9	16,3	12,0
4.	35,8	34,3	33,5	31,5	28,8	29,2	27,1	21,6	24,0	20,2
5.	37,6	38,5	37,8	38,5	30,5	30,0	27,0	25,0	16,3	12,7
6.	30,6	27,0	23,5	26,1	22,6	20,8	19,8	19,1	15,3	10,3
7.	26,2	23,9	22,6	21,0	22,6	20,9	20,0	19,9	15,8	11,1
$\bar{x}$	32,3	31,2	29,7	28,0	25,6	24,4	22,1	19,7	16,3	12,8
s	3,9	4,8	5,4	6,3	3,2	4,1	4,1	3,4	4,2	3,4
t	0,0	1,1	1,2	1,2	0,7	0,5	0,0	0,6	0,8	1,7

L A C T A T Messwerte (in mg/100ml Blut)

Frisches Human-Citrat-Blut bei 37°C

mit INZOLEN-Zusatz

Std.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	31,0	39,0	48,7	50,8	54,7	61,9	65,5	68,8	69,0	71,5
2.	11,7	26,8	40,0	50,4	55,4	60,9	64,2	65,8	68,5	72,2
3.	8,9	40,5	41,0	46,9	50,3	54,0	59,4	60,7	62,9	67,9
4.	8,4	18,6	27,0	36,1	43,2	52,6	56,3	62,8	64,4	69,3
5.	9,3	18,0	26,9	34,1	41,4	50,4	56,7	59,0	63,7	69,7
$\bar{x}$	13,9	28,6	36,7	43,7	49,0	55,9	60,4	63,4	65,7	70,1
s	9,7	10,8	9,5	8,0	6,5	5,1	4,2	3,9	2,8	1,7

ohne INZOLEN-Zusatz

Std.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	28,0	40,1	49,9	58,5	66,7	71,8	74,9	76,7	78,0	78,3
2.	14,2	27,9	47,1	54,8	63,2	68,9	73,9	75,9	76,8	77,5
3.	9,4	26,0	38,1	48,3	54,0	60,2	66,5	68,4	71,9	73,8
4.	9,2	16,9	26,8	34,4	42,7	49,8	52,6	54,0	69,4	69,9
5.	8,9	17,5	24,8	34,4	41,8	48,3	53,4	61,0	63,7	68,3
$\bar{x}$	13,9	25,7	37,3	46,1	53,7	59,8	64,3	67,2	72,0	73,6
s	8,2	10,8	9,5	8,0	11,4	10,7	10,8	9,7	5,8	4,4
t	0,0	0,5	0,1	0,4	0,8	0,7	0,7	0,8	2,2	1,6

MALATDEHYDROGENASE Messwerte (in mU/ml Serum)

Frisches Human-Citrat-Blut bei 37°C

mit INZOLEN-Zusatz

Std.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	42	34	39	33	35	53	44	45	56	64
2.	42	40	46	34	40	54	45	62	64	69
3.	43	41	49	36	45	69	49	60	75	81
4.	53	50	48	60	52	69	69	71	86	86
5.	36	40	36	70	70	47	98	85	95	105
6.	34	45	35	57	54	58	64	75	80	85
$\bar{x}$	42	42	42	48	49	58	62	66	76	82
s	7	5	6	16	12	9	21	14	14	14

ohne INZOLEN-Zusatz

Std.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	44	51	69	39	39	62	62	76	92	104
2.	45	49	60	41	49	82	63	78	98	109
3.	50	44	57	59	64	84	74	87	112	121
4.	52	41	45	81	75	101	103	117	132	140
5.	29	36	49	89	92	73	110	120	152	162
6.	29	42	50	71	81	79	96	109	142	151
$\bar{x}$	42	44	55	63	67	80	85	98	121	131
s	10	5	9	20	20	13	21	20	24	23

t	0,0	0,7	2,9	1,4	1,8	3,4	1,9	3,2	3,0	4,4
p <			0.025			0.01		0.01	0.005	0.005

Hämatokrit Messwerte (in %)

Frisches Human-Citrat-Blut

mit INZOLEN-Zusatz

Std.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{x}$	41	38	35	33	33	33	33	33	33	33

ohne INZOLEN-Zusatz

$\bar{x}$	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41

Literaturverzeichnis

Bergmeyer,H.U. : Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Aufl. Weinheim,Bergstrasse: Verlag Chemie 1972

Bersin,Th. : Biochemie der Mineral- und Spurenelemente, 1. Aufl. Frankfurt a.M.: Akademische Verlagsgesellschaft 1963

Betléri,J. : Katecholaminbestimmung während verschiedener Narkoseverfahren. Der Anaesthesist 19, 257-258 (1970)

Biscoe,T.J. and Millar,R.A. : The effect of Halothane on carotid sinus baroreceptor activity. J.Physiol. 173, 24-37 (1964)

Bock,H.E. : Pathophysiologie, 1. Aufl. Stuttgart: Thieme 1972

Buddecke,E. : Grundriss der Biochemie, 1. Aufl. Berlin: De Gruyter & Co 1970

Bünte,H. : Der Energiehaushalt der chirurgischen Patienten. Bruns Beitr. Klin. Chir. 216, 577-586 (1968)

Cain,S.M. : Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic an hypoxic hypoxia. Amer.J.Physiol. 209, 604-610 (1965)

D'Arcy,E.J.,Holmdahl,M.H. and Payn,J.P. : The pharmacology of Halothane in man:a review. Brit.J.Anaesth. 31, 424-432 (1959)

Dennemann,H. : Enzymatische Bestimmung von Adenosintriphosphat im Vollblut. Z.ges.exp.Med. 134, 335-340 (1961)

Dissmann,W. und Thimme,W. : Die Milchsäureacidose. Internist 10, 408-411 (1969)

Dudziak,R. : Ueber die Wirkung von Halothane auf den Sauerstoffverbrauch des Warmblüterherzen. Der Anaesthesist 14, 72-74 (1965)

Dudziak,R.,Fournell,A. und Pantke,O.A. : Vergleich der Wirkung von Kaliumchlorid und Kalium-Magnesium-Aspartat auf den Sauerstoffverbrauch und den Kaliumgehalt am isolierten Rattenherzen.
Veröffentlichung in der Monographie Kalium-Magnesium-Aspartat-Kolloquium,Düsseldorf 1969. Stuttgart: Schattauer-Verlag 1970

Eldridge,F. :Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency.
New Engl.J.Med. 274, 878-883 (1966)

Fleisch,A. und Domenjoz,R. : Die gefässerweiternde Wirkung von Adenylsäure und Adenosintriphosphorsäure.
Klin.Wschr. 1940, 984-986

Gottstein,U. und Niedermayer,W. : Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Adenosinmono- und Adenosintriphosphat auf die Hirndurchblutung.
Klin.Wschr. 1958, 972-975

Grobecker,H. und Piechowski,U. : Ionengehalt,Ionentransport und Membran-ATP-ase der Erythrocyten in Blutkonserven.
Z.Klin.Chem. 4, 126-129 (1966)

Gross,R. und Schölmerich,P. : Lehrbuch der Inneren Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer-Verlag 1973

Herbinger,W. : Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen in Blutkonserven.
Der Anaesthesist 13, 225-227 (1964)

Higi,M. : Wechselwirkung von Kalium-Magnesium-Aspartat während Allgemeinnarkose bei Cholecystektomie.Ein Beitrag zum Lactat-,Pyruvat und Adenosintriphosphatstoffwechsel. Inaugural Dissertation,Tübingen 1974

Hockerts,Th. und Lamprecht,W. : Untersuchungen über den Herzstoffwechsel.Die Beeinflussung der Herzenergetik durch Adenosinphosphate (ATP,ADP,AMP) und Glycolysesubstrate (Brenztraubensäure) nach Fructose- und Glucosegaben.
Medizinische 1957, 289-292

Huckabee,W.E. : Abnormal resting blood lactate.II. Lactic acidosis.
Amer.J.Med. 30, 840-848 (1961)

Hume,D.M.,Bell,C.C. and Bartter,F. : Direct measurement of adrenal secretion during operative trauma and convalescence.
Surgery 52, 174-187 (1962)

Keul,J. : Der Einfluss von Kalium-Magnesium-Aspartat bei langwährenden körperlichen Belastungen. Veröffentlichung in der Monographie zum Kalium-Magnesium-Aspartat-Kolloquium,herausgegeben von Beer,R. und Finsterer,U.,München (1970)

Klensch,H. und Gött,U. : Liquor-Adrenalin und Noradrenalin im Operationsstress.
Klin.Wschr. 1970, 853-855

Laborit,H.,Moynier,R.,Coirault,R.,Thiebault,J.,Guiot,G., Weber,B.,Jouany,J.M.,Niaussat,P. et Baron,C. : La place de certains sels de l'acid d,l-Aspartique dans les mecanismes de conservation de l'activité réactionelle a l' environnement.Résumé d'une étude expéri-

mentelle et clinique.
La Presse Méd. 66, 1307-1309 (1958)

Landon,J.,Fawcett,J.K. and Wynn,V. : Blood pyruvate measured by a specific method in control subjects. J.clin.Path. 15, 579-584 (1962)

Laudahn,G. : Fermentaktivitäten und Konzentrationen von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten.
Klin.Wschr. 1959, 850-858

Löhr,G.W. und Waller,H.D. : Zellstoffwechsel und Zellalterung. Klin.Wschr. 1959, 833-843

Massion,W. und Talaat,S. : Die Rolle von Adenosintriphosphat und Sauerstoffatmung bei der Behandlung des irreversiblen Schocks.
Der Anaesthesist 13, 138-140 (1964)

Matthes,M. und Kleine,N. : Untersuchungen über Schädigungen von Blutkonserven durch veränderungen der Temperatur während der Lagerung und des Transports von Blutkonserven. Med.Welt 10, 490-494 (1964)

Millar,R.A. and Biscoe,T.J. : Effect of Halothane on baroreceptors. Lancet 2, 765-766 (1963)

Nakahara,M.,Yamadada,S.,Sakahashi,Y.,Tokita,T. und Yoshihara,T. : Die Effekte von Kalium-Magnesium-Aspartat auf die zelluläre Erschöpfung der Skelettmuskulatur und ihr Mechanismus.
Arzneim.Forsch.(Drug.Res.) 14, 1191-1198 (1964)

Nieper,H.N. und Blumberger,Kj. : Elektrolytschlepper in Experiment,Labor und Klinik.
Med.Welt 17, 966-971 (1962)

Payne,J.P.,Mapleson,W.W. and Butler,R.A. : The circulatory effects of Halothane. Proc.Roy.Soc.Med. 56, 92-96 (1963)

Pichelmayr,I. und Pichelmayr,R. : Zur Frage der Leberschädigung durch Halothane.Ueberblick über Literatur und eigene Untersuchungen. Der Anaesthesist 13, 293-302 (1964)

Pichelmayr,I.,Pabst,H.W.,Klemm,J. und Pichelmayr,R. : Untersuchungen über die Leberdurchblutung in Narkose. Der Anaesthesist 15, 148-150 (1966)

Price,H.L.,Linde,H.W. and Morse,H.T. : Central nervous actions of Halothane affecting the systemic circulation. Anesthesiology 24, 770-778 (1963)

Raventós,J. : The action of fluothane;an new volatile anaesthetic. Brit.J.Pharmacol. 11, 394-410 (1956)

Reinauer,H. und Hollmann,S. : Der Einfluss der Narkoseart auf den Gehalt an Adeninnukleotiden,Lactat und Pyruvat in Herz,Leber und der Milz der Ratte. Der Anaesthesist 15, 327-332 (1966)

Scheibe,O. : Das Adenylsäuresystem im Blut und seine Bedeutung für den postoperativen und posttraumatischen Schock. Arzneim. Forsch. 15, Beiheft Edition Cantor Aulendorf 1967

Schmidt,E. und Schmidt,F.W. : Enzym-Bestimmungen im Serum zur Diagnose der Lebererkrankungen. Hippokrates 31, 623-629 (1960)

Schorer,R. : Die Messung des Herzzeitvolumens mit der Thermo-Injektionsmethode.

Der Anaesthesist 18, 273-277 (1969)

Sodi-Pallares,D.,Testelli,M.R.,Fishleder,B.L.,Bisteni, A.,Medrano,G.A.,Friedland,C. and De Micheli,A. : Effects of an intravenous infusion of potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction.A preliminary report. Amer.J.Cardiol. 9, 166-181 (1962)

Staib,J. und Kretzschmar,M. : Messung der Elektrolytkonzentrationen in verschiedenen Gewebearten der Ratte nach Verabreichung von Kalium-Magnesium-Aspartat. Arzneim.Forsch. 18, 342-347 (1968)

Stark,G. und Claudé,B. : Der Einfluss der Narkose auf die Transaminasen (GOT,GPT) und Dehydrogenasen (LDH,MDH) im Serum. Der Anaesthesist 13, 38-40 (1964)

v.Wichert,P. und Bergengruen,O. : Lactat-Bestimmung im Blut.Methodische Aspekte und Bedeutung für die Klinik. Med.Welt 22, 752-756 (1971)

L E B E N S L A U F

Ich, Wolf Heinz Sannig, wurde am 10. Mai 1949 als Sohn des Dipl.-Ing. Heinz Sannig und seiner Frau Ruth Sannig, geb. Illgen in Reutlingen geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Wendlingen/N., von 1960 bis 1968 das Gymnasium Nürtingen, wo ich am 31. Mai 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1968 bis 1974 studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen Medizin mit abschliessendem Staatsexamen am 31.Juli 1974.